

**ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ  
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН  
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

№ 3 (75)

2025

**СОДЕРЖАНИЕ**

**СТОМАТОЛОГИЯ**

- Альмохамад Х., Серазетдинова А. Р.* Сравнение эффективности глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия при лечении красного плоского лишая в полости рта ..... 5
- Лисевцова Ю. В., Стрелец О. П.* Консервативная терапия катарального гингивита путем применения пластин Farmadont..... 12
- Скворцова Е. Н., Зюлькина Л. А., Илюнина О. О., Ефремова А. В., Осипова А. В.* Анализ эффективности воздействия антисептических растворов в комплексе с массажем в терапии пародонтита у пожилых пациентов ..... 19
- Шкарин В. В., Диденко И. В., Македонова Ю. А., Дмитриенко С. В., Ярыгина Е. Н.* Анализ типа жевания детей в сменном прикусе по данным электромиографического обследования ..... 31

**ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ**

- Ефремов И. М., Мидленко В. И., Моисеев Я. П.* Комплексное лечение пациентов с хирургической инфекцией опорно-двигательной системы..... 41

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

- Васильев В. В., Гусев Е. А., Лукьянова М. В., Васильев Е. В.* Воздействие электронных курительных устройств на респираторную систему (обзор литературы) ..... 55
- Логинова К. А., Сисина О. Н., Койкова Л. А., Котовский А. В.* Применение ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении диабетической нефропатии (обзор литературы)..... 70

**КАРДИОЛОГИЯ**

- Рязанов А. С., Макаровская М. В., Анисимов Н. А., Мельникова Л. В.* Сакубитрил/валсартан и изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых пациентов: проспективное исследование ..... 84

## АНАТОМИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ

---

<i>Музурова Л. В., Фомкина О. А., Кочелаяевская И. Е., Гладилин Ю. А.</i> Закономерности изменчивости форм стоп и кистей у девушек 17–20 лет Саратовского региона .....	98
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

---

<i>Кунеевская А. Д., Абдусаматова А. М., Сибгатов Р. Р., Слесарева Е. В., Кузнецова Т. И.</i> Изменения паренхимы печени при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола .....	109
<i>Федорова М. Г., Комарова Е. В., Андреева А. И., Сергеева А. А., Богдалова Л. Р.</i> Статистический анализ смертности от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Пензенской области (2021–2023) .....	118
<i>Феленко Н. С., Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шерстенников Н. В., Калмин О. В.</i> Реактивные изменения нейтрофильного ростка костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения из печени .....	130
<i>Цыплихин Н. О., Федорова М. Г., Комарова Е. В., Яковлева Н. С., Васильев В. С.</i> Взаимосвязь микроморфологии щитовидной железы, уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона в крови (обзор литературы) .....	142

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

---

<i>Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Феленко Н. С., Кубасова Е. Д., Мизгирев Д. В., Калмин О. В.</i> Разработки биомедицинских технологий путем рационального использования биоресурсов Арктики .....	156
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**UNIVERSITY PROCEEDINGS**  
**VOLGA REGION**  
**MEDICAL SCIENCES**

№ 3 (75)

2025

**CONTENT**

**DENTISTRY**

- Almohamad H., Serazetdinova A.R.* Comparison of the efficacy of resorptive and topical glucocorticoids in the treatment of oral red squamous lichen planus ... 5
- Lisevtsova Yu.V., Strelets O.P.* Conservative therapy for the treatment of catarrhal gingivitis through the use of Farmadont plates ..... 12
- Skvortsova E.N., Ziulkina L.A., Ilyunina O.O., Efremova A.V., Osipova A.V.* Analysing the effectiveness of antiseptic solutions in combination with massage in the treatment of periodontitis in elderly patients ..... 19
- Shkarin V.V., Didenko I.V., Makedonova Yu.A., Dmitrienko S.V., Yarygina E.N.* Analysing the type of chewing of children in a removable bite according to an electromyographic examination ..... 31

**TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS**

- Efremov I.M., Midlenko V.I., Moiseev Ya.P.* Complex treatment of patients with surgical infection of the musculoskeletal system ..... 41

**INTERNAL DISEASES**

- Vasilyev V.V., Gusev E.A., Luk'yanova M.V., Vasilyev E.V.* The impact of electronic smoking devices on the respiratory system (literature review) ..... 55
- Loginova K.A., Sisina O.N., Koikova L.A., Kotovskiy A.V.* Using the prolyl hydroxylase inhibitors in diabetic nephropathy (literature review) ..... 70

**CARDIOLOGY**

- Ryazanov A.S., Makarovskaya M.V., Anisimov N.A., Melnikova L.V.* Sacubitril/valsartan and isolated systolic hypertension in elderly patients: a prospective study ..... 84

**ANATOMY AND ANTHROPOLOGY**

- Muzurova L.V., Fomkina O.A., Kochelaevskaya I.E., Gladilin Yu.A.* Patterns of variability in the shapes of feet and hands in girls aged 17–20 years in Saratov region ..... 98

## MORBID ANATOMY

---

- Kunevskaya A.D., Abdusamadova A.M., Sibgatova R.R., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I.** Changes in the liver parenchyma in non-alcoholic fatty liver disease depending on gender ..... 109
- Fedorova M.G., Komarova E.V., Andreeva A.I., Sergeeva A.A., Bogdalova L.R.** Statistical analysis of mortality from diseases of the esophagus and gastrointestinal tract in Penza region (2021–2023) ..... 118
- Felenko N.S., Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Sherstennikov N.V., Kalmin O.V.** Reactive changes in the neutrophilic bone marrow growth during the recovery period after parenchymal bleeding from the liver ..... 130
- Tsyplikhin N.O., Fedorova M.G., Komarova E.V., Yakovleva N.S., Vasil'ev V.S.** Relationship between thyroid gland micromorphology, thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in the blood (literature review) ..... 142

## PHYSIOPATHOLOGY

---

- Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Felenko N.S., Kubasova E.D., Mizgirev D.V., Kalmin O.V.** Development of biomedical technologies through the rational use of arctic bioresources ..... 156

УДК 616.311.2-007.42

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-1

### **Сравнение эффективности глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия при лечении красного плоского лишая в полости рта**

**Х. Альмохамад<sup>1</sup>, А. Р. Серазетдинова<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

<sup>1</sup>hosam.almohamad1994@gmail.com, <sup>2</sup>anast92kuz@yandex.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Проведено сравнение эффективности глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия при лечении красного плоского лишая в полости рта на примере клинического случая. *Материалы и методы.* Клиническое исследование проведено на кафедре стоматологии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, в котором принимали участие две группы пациентов по 10 человек в возрасте от 40 до 55 лет с неотягощенным анамнезом, с идентичной клинической картиной. Сравнивалась эффективность глюкокортикоидов местного действия Синаflan 0,025 % и резорбтивного действия Дипроспан, диагностика проводилась аппаратом флуоресцентной стоматоскопии. *Результаты.* Препараты глюкокортикоидов резорбтивного действия показали достаточно хороший результат в плане уменьшения воспаления и деструкции эпителия слизистой полости рта, но не было выявлено склонности к регенерации, сахар в крови был незначительно повышен. Глюкокортикоиды местного действия также показали себя достаточно эффективно при лечении красного плоского лишая в полости рта, противовоспалительный эффект был выражен, но не так ярко, как у препаратов общего действия. *Выводы.* Наиболее подходящей терапией кортикостероидами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в практике врача-стоматолога является местное лечение, которое проще и эффективнее, чем системная терапия.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай полости рта, глюкокортикоиды, местный, резорбтивный, сравнительное исследование, клинический случай

**Для цитирования:** Альмохамад Х., Серазетдинова А. Р. Сравнение эффективности глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия при лечении красного плоского лишая в полости рта // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 5–11. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-1

### **Comparison of the efficacy of resorptive and topical glucocorticoids in the treatment of oral red squamous lichen planus**

**H. Almohamad<sup>1</sup>, A.R. Serazetdinova<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

<sup>1</sup>hosam.almohamad1994@gmail.com, <sup>2</sup>anast92kuz@yandex.ru

**Abstract.** *Background.* The effectiveness of resorptive and topical glucocorticoids in the treatment of lichen planus in the oral cavity was compared using a clinical case example. *Materials and methods.* A clinical study was conducted at the Department of Dentistry of Mordovia State University Medical Institute, which involved two groups of patients, 10 people each aged 40 to 55 years, with an unencumbered medical history, with an identical clinical case. The effectiveness of local glucocorticoids “Sinaflan 0.025%” and resorptive action “Diprosan” was compared, the diagnosis was carried out by fluorescence stomatoscopy. *Results.* Resorptive glucocorticoid preparations showed a fairly good result in terms of reducing inflammation and destruction of the epithelium of the oral mucosa, but there was no tendency to regeneration and blood sugar was slightly increased. Local glucocorticoids also proved to be quite effective in the treatment of CLLR, the anti-inflammatory effect was pronounced, but not as pronounced as that of general-acting drugs. *Conclusions.* The most appropriate therapy with corticosteroids for lichen planus of the oral mucosa in the practice of a dentist is local therapy, which is simpler and more effective in treating such diseases than systemic therapy.

**Keywords:** oral red squamous lichen planus, glucocorticoids, topical, resorptive, comparative study, clinical case

**For citation:** Almohamad H., Serazetdinova A.R. Comparison of the efficacy of resorptive and topical glucocorticoids in the treatment of oral red squamous lichen planus. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):5–11. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-1

## Введение

Стероидная терапия красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта является основным выбором при лечении пациентов с подобным заболеванием. Глюкокортикоиды широко применяются в стоматологической практике, особенно при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [1]. Данная группа препаратов обладает выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием; фармакологический эффект ярко выражен, поскольку красный плоский лишай по своей этиологии является аутоиммунным заболеванием. Хотя точная причина заболевания остается невыясненной, согласно нескольким теориям нарушение иммунной регуляции может инициировать хронический воспалительный процесс при красном плоском лишае ротовой полости [2, 3]. CD4+ Т-хелперы (Th) и CD8+ Т-цитотоксические клетки играют важную роль в развитии красного плоского лишая [2]. Но при большом количестве положительных свойств данная группа препаратов имеет ряд побочных эффектов, связанных с их влиянием на все виды обмена веществ: белковый, углеводный, жировой и водно-электролитный. Терапия глюкокортикоидами противопоказана пациентам с язвой желудка, сахарным диабетом, остеопорозом, туберкулезом, гипертонией, гиперчувствительностью и вирусными инфекциями [4].

Поэтому для достижения наиболее благоприятного терапевтического эффекта и снижения побочного действия на организм нужно понимать, какие препараты глюкокортикоидов, резорбтивного или местного действия, будут в большей степени отвечать требованиям при лечении красного плоского

лишая слизистой оболочки рта. В связи с изложенным выше определяется актуальность работы.

Цель работы – сравнение эффективности глюкокортикоидов системного и местного действия при лечении красного плоского лишая в полости рта на примере клинического случая.

### Материалы и методы

На кафедре стоматологии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева было проведено клиническое исследование, в котором принимали участие 20 пациентов в возрасте от 40 до 55 лет с неотягощенным анамнезом с идентичной клинической картиной – красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Пациенты были разделены на две исследуемые группы по 10 человек (рис. 1).

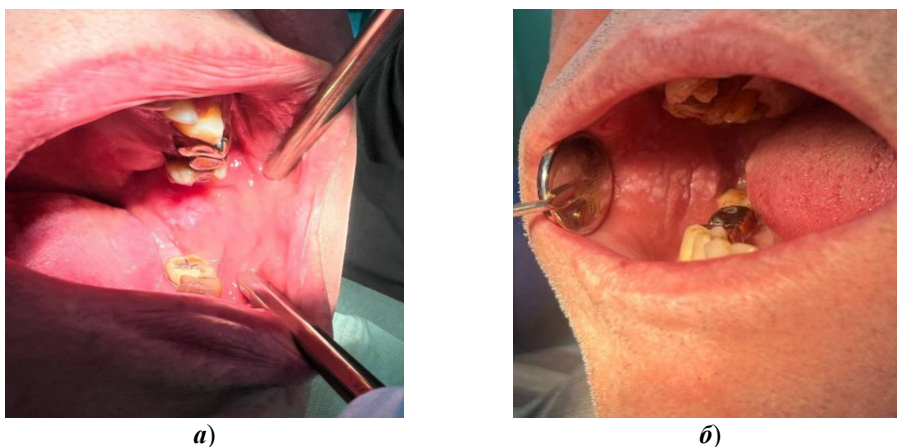


Рис. 1. Первое посещение пациентов из первой группы (а) и из второй группы (б) с диагнозом «красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта»

Первой группе пациентов была предложена тактика лечения с применением глюкокортикоидов местного действия в виде препарата Синафлан 0,025 % с активным веществом флуоцинолона ацетонид в форме мази, который наносился на пораженный участок 2 раза в день в течение 14 дней. Второй группе пациентов было назначено лечение глюкокортикоидом общего действия Дипроспан с активным веществом бетаметазона динатрия фосфат в ампулах по 1 мл для внутримышечного введения с интервалом введения в 1 неделю. В исследовании применялся аппарат флуоресцентной стоматоскопии (АФС) для проведения точной диагностики и последующего контроля лечения.

Для определения динамики воспаления использовались местные признаки: покраснение, припухлость, повышение температуры воспаленного участка. Подсчет площади десквамированного эпителия проводился по полученным фотографиям в программе Adobe Photoshop CC.

Для оценки качества жизни и самочувствия пациентов во время прохождения терапии были использованы специальные опросники, позволяющие выявлять связь между типом терапии и уровнем дискомфорта.

### Результаты и обсуждения

После терапии глюкокортикоидами пациенты посетили стоматологическую клинику на базе Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, где было проведено повторное обследование и диагностика лампой АФС. Результат обследования первой группы пациентов показал, что при засвечивании пораженной области АФС было выявлено значительное уменьшение площади десквамации эпителия слизистой (рис. 2), уменьшение гиперемии и воспаления, выявлены тенденции к заживлению и эпителизации поврежденных участков. Также при опросе пациентов было выявлено, что уже на 3-й день аппликации пораженного участка исчезла боль, но сохранялось чувство жжения.

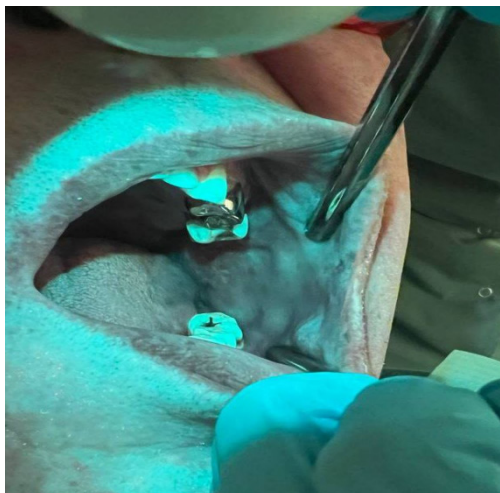


Рис. 2. Слизистая пациента первой исследуемой группы, засвеченная АФС после лечения глюкокортикоидами местного действия

У пациентов первой группы уровень глюкозы крови соответствовал нормальным значениям (5,2 ммоль/л); общее состояние оценивалось как удовлетворительное.

При повторном осмотре пациентов второй исследуемой группы было выявлено значительное уменьшение площади пораженного участка слизистой (рис. 3), практически не наблюдалась гиперемия и воспаление пораженного участка, но прогрессирующих тенденций к заживлению выявлено не было.

При опросе пациентов было выявлено, что через 7–10 дней после первой инъекции прекращалось появление новых элементов на слизистой, за несколько дней до этого исчезала боль, но чувство жжения все еще присутствовало. Анализ крови на глюкозу показал, что у 4 пациентов из 10 в данной группе незначительно был повышен сахар (5,7 ммоль/л); общее состояние пациентов оценивалось как удовлетворительное.

Препараты глюкокортикоидов резорбтивного действия продемонстрировали выраженный противовоспалительный эффект и снижение деструкции эпителия слизистой оболочки полости рта, но не было выявлено склонности к регенерации и сахар в крови был незначительно повышен. Пациенты также могут испытывать жжение, сухость или повышенную чувствительность в ме-



сте нанесения, и существуют ограничения на быстрое повторение терапии [5–7]. Глюкокортикоиды местного действия также показали себя достаточно эффективно при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, противовоспалительный эффект был выражен, но не так ярко, как у препаратов общего действия. При местной терапии кортикостероиды эффективно уменьшают воспаление, улучшают качество жизни пациентов и замедляют прогрессирование заболевания [8–10] (табл. 1).

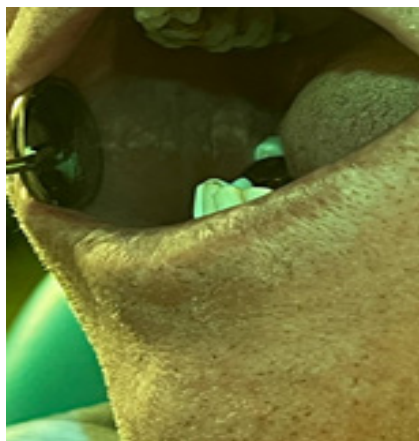


Рис. 3. Слизистая пациента второй группы, засвеченная АФС после лечения глюкокортикоидами резорбтивного действия

Таблица 1

Сравнительный анализ терапии красного плоского лишая глюкокортикоидами местного и резорбтивного действия

Сравнительный анализ	Терапия глюкокортикоидами местного действия	Терапия глюкокортикоидами системного действия
Пораженного участка	Значительное уменьшение площади десквамации эпителия	Значительное уменьшение площади пораженного участка, но отсутствие тенденций к заживлению
Воспаления	Уменьшение гиперемии и воспаления	Практически не наблюдалась гиперемия и воспаление пораженного участка
Самочувствия пациента	Удовлетворительное состояние пациентов	Состояние пациентов удовлетворительное, но наличие жжения и сухости в области лечения сохранялось
Глюкозы в крови (ммоль/л)	Нормальные показатели глюкозы (5,2 ммоль/л)	Небольшое повышение уровня глюкозы у 40 % пациентов (5,7 ммоль/л)

### Заключение

Наиболее подходящей терапией кортикостероидами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в практике врача-стоматолога является местная терапия, которая проще и эффективнее при лечении такого рода

заболеваний, чем системная терапия. Также пациентам пожилого возраста назначение глюкокортикоидов резорбтивного действия нежелательно в связи с их способностью вызывать повышение сахара в крови и увеличивать риск развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета второго типа.

### Список литературы

1. Чуйкин С. В., Акмалова Г. М., Чернышева Н. Д. Аспекты использования кортико-стероидов при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-5. С. 1052–1054.
2. Wang X., Zhang D., Han K., Zhao S., Zeng S., Xu Y., Sun Z., Chen K. Role of different CD4[+] T-helper subtypes in the pathogenesis of oral red squamous lichen planus // Journal of Oral Pathology & Medicine. 2016. Vol. 45. P. 385–393.
3. Kurago Z. B. Etiology and pathogenesis of oral red squamous lichen planus: a review // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. 2016. Vol. 122. P. 72–80.
4. Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанской. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1104 с.
5. Marable D. R., Bowers, L. M., Stout T. L., Stewart C. M., Berg K. M., Sankar V., DeRossi S. S., Toppay J. R., Brennan T. M. Oral candidiasis after steroid therapy for oral red squamous lichen planus // Oral Diseases. 2016. Vol. 22. P. 140–147.
6. Artico G., Freitas R. S., Santos Filho A. M. Prevalence of Candida spp., xerostomia, and hyposalivation in oral red squamous lichen planus – a controlled study // Oral Diseases. 2014. Vol. 20. P. e36–e41.
7. Olson M. A., Rogers R. S., Bruce A. J. Red squamous lichen planus of the oral cavity // Клиническая дерматология. 2016. Vol. 34. P. 495–504.
8. Alrashdan M. S., Cirillo N., McCullough M. Oral red squamous lichen planus: a literature review and update // Archives of Dermatological Research. 2016. Vol. 308. P. 539–551.
9. Chaitanya N. S., Chintada S., Priya S. P., Hashim N. T., Mohammed R., Rahman M. M. Shetty S. R., Farghal N. S., Aliami J. A new scoring system for oral red squamous lichen planus // J. Pharm. Bioallied Sci. 2024. Vol. 16 (Suppl. S2). P. S1022–S1032.
10. Wongpakorn P., Chantarangsu S., Prapinjumrue Ch. Factors involved in the remission of oral lichen planus treated with topical corticosteroids // Biodiversity Data Journal Open. 2024. Vol. 10. P. 34.

### References

1. Chuykin S.V., Akmalova G.M., Chernysheva N.D. Aspects of the use of corticosteroids in the treatment of lichen planus of the mucous membrane. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2015;(1-5):1052–1054. (In Russ.)
2. Wang X., Zhang D., Han K., Zhao S., Zeng S., Xu Y., Sun Z., Chen K. Role of different CD4[+] T-helper subtypes in the pathogenesis of oral red squamous lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2016;45:385–393.
3. Kurago Z.B. Etiology and pathogenesis of oral red squamous lichen planus: a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*. 2016;122:72–80.
4. Alyautdin R.N., Preferanskiy N.G., Preferanskaya N.G. (eds.) *Farmakologiya: uchebnik = Pharmacology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020:1104. (In Russ.)
5. Marable D.R., Bowers, L.M., Stout T.L., Stewart C.M., Berg K.M., Sankar V., DeRossi S.S., Toppay J.R., Brennan T.M. Oral candidiasis after steroid therapy for oral red squamous lichen planus. *Oral Diseases*. 2016;22:140–147.
6. Artico G., Freitas R.S., Santos Filho A.M. Prevalence of Candida spp., xerostomia, and hyposalivation in oral red squamous lichen planus – a controlled study. *Oral Diseases*. 2014;20:e36–e41.

7. Olson M.A., Rogers R.S., Bruce A.J. Red squamous lichen planus of the oral cavity. *Klinicheskaya dermatologiya = Clinical dermatology*. 2016;34:495–504.
8. Alrashdan M.S., Cirillo N., McCullough M. Oral red squamous lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research*. 2016;308:539–551.
9. Chaitanya N.S., Chintada S., Priya S.P., Hashim N.T., Mohammed R., Rahman M.M. Shetty S.R., Farghal N.S., Aliami J. A new scoring system for oral red squamous lichen planus. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2024;16(Suppl.S2):S1022–S1032.
10. Wongpakorn P., Chantarangsu S., Prapinjumrun Ch. Factors involved in the remission of oral lichen planus treated with topical corticosteroids. *Biodiversity Data Journal Open*. 2024;10:34.

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Хоссам Альмохамад**

аспирант, Медицинский институт,  
Национальный исследовательский  
Мордовский государственный  
университет имени Н. П. Огарева  
(Россия, г. Саранск,  
ул. Большевистская, 68)

E-mail: hosam.almohamad1994@gmail.com

**Hossam Almohamad**

Postgraduate student, Medical Institute,  
Ogarev Mordovia State University  
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

**Анастасия Равильевна Серазетдинова**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой стоматологии,  
Медицинский институт, Национальный  
исследовательский Мордовский  
государственный университет имени  
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,  
ул. Большевистская, 68)

E-mail: anast92kuz@yandex.ru

**Anastasia R. Serazetdinova**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of the sub-department  
of dentistry, Medical Institute, Ogarev  
Mordovia State University  
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 19.03.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 04.05.2025**

**Принята к публикации / Accepted 23.06.2025**

УДК 616.311.2-002

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-2

## Консервативная терапия катарального гингивита путем применения пластин Farmadont

Ю. В. Лисевцова<sup>1</sup>, О. П. Стрелец<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

<sup>1</sup>dr.lisevtsova@mail.ru, <sup>2</sup>strelets.oksana17@mail.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Целью работы является оценка влияния Farmadont-1 на состояние тканей парадонта у пациентов с катаральным гингивитом, а также анализ уменьшения воспалительных процессов при помощи индексов Шиллера – Писарева, РМА, Рассела и Мюллеманна. *Материалы и методы.* Исследование проводилось на базе кафедры стоматологии Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева и включало 60 пациентов в возрасте 18–25 лет с катаральным гингивитом. Участников разделили на две группы: основная использовала коллагеновые пластины Farmadont-1, а контрольная – стандартные методы лечения. Оценка результатов проходила спустя 7 дней и 2 недели. *Результаты.* Пластина показала положительные результаты в снижении воспаления и улучшении состояния десен благодаря антимикробным, противовоспалительным и антисептическим компонентам. Подчеркивается важность профессиональной гигиены полости рта. *Выводы.* Применение коллагеновых пластин Farmadont-1 эффективно снижает воспаление тканей пародонта благодаря антимикробным и противовоспалительным компонентам, а комплексный подход в лечении гингивита значительно снижает срок лечения пациентов.

**Ключевые слова:** катаральный гингивит, пародонт, коллагеновые пластины

**Для цитирования:** Лисевцова Ю. В., Стрелец О. П. Консервативная терапия катарального гингивита путем применения пластин Farmadont // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 12–18. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-2

## Conservative therapy for the treatment of catarrhal gingivitis through the use of Farmadont plates

Yu.V. Lisevtsova<sup>1</sup>, O.P. Strelets<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

<sup>1</sup>dr.lisevtsova@mail.ru, <sup>2</sup>strelets.oksana17@mail.ru

**Abstract.** *Background.* Evaluation of the effect of Farmadont-1 on the condition of periodontal tissues in patients with catarrhal gingivitis, reduction of inflammatory processes using the Schiller-Pissarev, PMA, Russell and Mullemann indices. *Materials and methods.* The study was conducted at the Ogarev Mordovia State University Department of Dentistry and included 60 patients with catarrhal gingivitis aged 18-25 years. The participants were divided into two groups: the main group used Farmadont-1 collagen plates, and the control group used standard treatment methods. Evaluation of the results took place after 7 days and 2 weeks. *Results.* The plate has shown positive results in reducing inflammation and

improving gum health due to its antimicrobial, anti-inflammatory and antiseptic components. The study also highlighted the importance of professional oral hygiene. *Conclusions.* The use of Farmadont-1 collagen plates effectively reduces inflammation of periodontal tissues due to antimicrobial and anti-inflammatory components, and the use of an integrated approach in the treatment of gingivitis significantly reduces the duration of treatment for patients.

**Keywords:** catarrhal gingivitis, periodontitis, collagen plates

**For citation:** Lisevtsova Yu.V., Strelets O.P. Conservative therapy for the treatment of catarrhal gingivitis through the use of Farmadont plates. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(3):12–18. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-2

## Введение

Полость рта является благоприятным микробиомом для жизнедеятельности практически всех форм микроорганизмов, которые, взаимодействуя между собой, создают сложную экосистему, обеспечивая не только положительное, но и негативное влияние на состояние тканей и органов полости рта [1].

Согласно медицинской статистике на втором месте среди стоматологических заболеваний находятся болезни пародонта [2].

Катаральный гингивит представляет собой заболевание пародонта, характеризующееся воспалением десен. Местные изменения при катаральном гингивите включают в себя отек, гиперемию (или покраснение), болезненность и кровоточивость слизистой оболочки десен, наличие зубного налета и неприятный привкус в полости рта. Очень важно на ранней стадии развития воспалительных заболеваний пародонта добиться стойкого и длительного положительного эффекта и предотвратить развитие деструктивных процессов в тканях пародонта [3].

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) отличаются прогрессированием, рецидивированием и воздействуют не только на зубочелюстную систему, но и другие органы и системы человека, что приводит к ранней потере зубов [4].

Заболеваемость гингивитом возрастает с 5-летнего возраста, достигая пика в период полового созревания, и остается высокой на протяжении всей жизни. В многочисленных работах зарубежных авторов подчеркивается, что у 13–16-летних подростков в 10–15 % случаев диагностируют генерализованные формы гингивита и пародонтита. Развитие и течение этих заболеваний в молодом возрасте имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при разработке схем комплексного лечения и профилактики этой патологии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют также и о значительном росте числа заболеваний пародонта у лиц в возрасте от 20 до 35 лет [5].

В связи с высокой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта у детей не прекращаются поиски новых и совершенствование имеющихся доступных и эффективных способов лечения [6].

В настоящее время установлено, что начало воспалительного процесса в тканях пародонта связано с плохой гигиеной полости рта и микробным фактором бактериальной зубной бляшки. Считается, что основная роль

в развитии катарального гингивита принадлежит условно-патогенным бактериям [7].

В патогенезе гингивита важная роль принадлежит воспалительным процессам, которые представляют собой комплекс микроциркуляторных и соединительнотканых реакций на повреждение клеток и сосудов токсинами, вырабатываемыми микроорганизмами зубного налета [8].

Чаще всего гингивит развивается при сочетании действия патогенных микроорганизмов полости рта и фоновом снижении резистентности организма ребенка. Этому способствуют не только общесоматические заболевания, но и неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как состав питьевой воды, характер питания, климатические условия, вредные привычки [6].

Снижение сопротивляемости тканей пародонта возможно в результате перенесенных заболеваний, таких как легочные (гипоксия в тканях), эндокринные, хронические сердечно-сосудистые, болезни желудочно-кишечного тракта [9].

Вернуть здоровое состояние десен можно благодаря профессиональной чистке полости рта и применению различных лекарственных препаратов, однако при отсутствии лечения гингивит может привести к хроническому воспалению десен, пародонтиту, что может перерасти в остеомиелит [10].

Целью исследования было оценить влияние Farmadont-1 на состояние тканей парадонта у пациентов с диагностированным катаральным гингивитом. Исследование фокусировалось на уменьшении воспалительных процессов с использованием различных клинических индексов, включая пробу Шиллера – Писарева, индекс РМА, индекс Рассела и индекс Мюллеманна.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе кафедры стоматологии Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева г. Саранска. В исследовании приняли участие 60 человек в возрасте от 18 до 25 лет, у которых был диагностирован катаральный гингивит. Данная возрастная группа была выбрана, поскольку именно в этот период жизни следует уделять особое внимание состоянию полости рта, так как изменения в здоровье десен часто начинают проявляться в юности и молодости. В качестве клинических методов исследования проводились: сбор анамнеза, внешний осмотр лица. При осмотре полости рта определяли числовое значение пробы Шиллера – Писарева для установления локализации воспаления и его интенсивности, индекс РМА (1997) для определения тяжести гингивита, индекс Рассела (1956), с помощью которого можно учесть наличие не только гингивита, но и других патологических симптомов (пародонтальный карман, подвижность зубов). Также проводился расчет индекса Мюллеманна (1971) для определения кровоточивости.

Исследуемые были рандомизированы на две группы, каждая из которых состояла из 30 человек. Основная группа получала специализированное лечение с использованием коллагеновых пластин Farmadont-1. Данная терапия направлена на ускорение заживления и восстановление тканей.

В контрольной группе терапия проводилась без применения коллагеновых пластин Farmadont-1, что позволило провести сравнительный анализ эффективности лечения между пациентами. В качестве комплексной терапии

для обеих групп проводилась профессиональная гигиена полости рта, включающая обучение участников основам правильного ухода за полостью рта, а также подбор оптимальных средств индивидуальной гигиены, подходящих для каждого пациента. Такой подход способствовал улучшению общего состояния десен и снижению степени воспаления.

Антимикробные элементы, содержащиеся в составе коллагеновых пластин, обладают способностью блокировать размножение патогенных микробов, что помогает снизить уровень инфекции в области воспаленных десен. Это особенно важно, поскольку именно бактериальная нагрузка является одной из основных причин хронических воспалительных заболеваний пародонта. Благодаря снижению этого воспалительного компонента пациенты начинают ощущать значительное улучшение состояния полости рта в кратчайшие сроки.

Противовоспалительные компоненты, входящие в состав Farmadont-1, способствуют снижению отека и покраснения десен, что также положительно сказывается на комфорте пациента. Данные вещества уменьшают выраженность болевых ощущений и дискомфорта, связанных с гингивитом и пародонтитом, что позволяет пациентам легче переносить процесс лечения.

Кроме того, антисептические компоненты этих коллагеновых пластин играют важную роль в очищении тканей от загрязнений и остаточных продуктов метаболизма бактерий. Это создает благоприятную среду для заживления тканей и ускоряет восстановление здоровья десен. Комплексное действие этих компонентов в сочетании делает Farmadont-1 весьма эффективным средством для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Таким образом, исследование не только оценивало эффективность коллагеновых пластин на основе произведенных клинических индексов, но и подчеркивало важность гигиенических мероприятий в комплексном лечении гингивита.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В основной группе спустя всего 7 дней после начала лечения с использованием коллагеновых пластин Farmadont-1 результаты исследования показали значительные положительные изменения в состоянии здоровья пациентов. В частности, проба Шиллера – Писарева, ранее имеющая положительный результат, изменилась на слабоположительную. Это является обнадеживающим знаком, указывающим на уменьшение воспалительных процессов в области десен. Показатели индекса РМА, который служит индикатором тяжести гингивита, значительно снизились – с 58 до 24 %. Это снижение подтверждает эффективность проводимого лечения и свидетельствует о сокращении обратимых изменений в тканях пародонта.

Кроме того, индекс Рассела, который учитывает не только гингивит, но и другие пародонтальные проявления, также продемонстрировал улучшение, снизившись до 18 %. Это снижает риск развития более серьезных заболеваний пародонта. Индекс Мюллеманна, отвечающий за кровоточивость десен, стал ниже на 23 %, что также свидетельствует о положительной динамике в заживлении десневой ткани и уменьшении воспаления.

В контрольной группе, где использовалась стандартная терапия без применения коллагеновых пластин, проба Шиллера – Писарева оставалась

положительной, что указывало на наличие воспаления. Хотя показатели индекса РМА снизились, их снижение было менее значительным: с 58 до 46 %. Индекс Рассела также демонстрировал снижение, но оно составило всего до 38 %. Это говорит о том, что воспалительные процессы в контрольной группе реагировали на стандартные методы лечения не столь эффективно. Индекс Мюллеманна, в свою очередь, снизился лишь на 8 %, что не укладывается в рамки значительного улучшения и указывает на то, что кровоточивость десен продолжалась.

Спустя две недели использования коллагеновых пластин Farmadont-1 результаты основной группы были еще более впечатляющими. У 84 % пациентов основной группы не наблюдалось признаков воспаления, что демонстрирует высокую эффективность применения данного препарата. Это может быть связано с тем, что коллагеновые пластины способствуют не только скорейшему заживлению, но и восстановлению нормального состояния десневой ткани.

В то время как в контрольной группе проба Шиллера – Писарева была оценена как слабоположительная, что все еще указывает на остаточные воспалительные процессы, показатели индекса РМА, хоть и снизились до 35 %, остаются выше, чем в основной группе. Индекс Рассела в контрольной группе также показал снижение до 31 %, однако это значение намного выше, чем аналогичный показатель у пациентов, получавших Farmadont-1. При этом в контрольной группе индекс Мюллеманна продемонстрировал снижение лишь на 5 %, что свидетельствует о незначительной положительной динамике. Данный показатель существенно уступает результатам основной группы, где отмечалось более быстрое и выраженное улучшение состояния десен, подтверждающее эффективность применяемой терапии.

### **Заключение**

Результаты исследования свидетельствуют о выраженной клинической эффективности коллагеновых пластин Farmadont-1 в терапии воспалительных заболеваний пародонта. Фармакологическое действие препарата обусловлено сбалансированной комбинацией активных компонентов, обеспечивающих комплексное антимикробное, противовоспалительное и регенеративное воздействие на ткани пародонта.

Ключевым фактором успешности терапии является реализация комплексного подхода, объединяющего применение коллагеновых пластин с обязательным проведением профессиональной гигиены полости рта. Такое сочетание лечебных мероприятий не только потенцирует терапевтический эффект, но и обеспечивает пролонгацию достигнутых клинических результатов.

Важнейшим компонентом лечебно-профилактических мероприятий выступает систематическое обучение пациентов принципам индивидуальной гигиены, включающее освоение правильной техникой чистки зубов, индивидуальный подбор средств гигиены полости рта и разработку персонализированных рекомендаций по рациональному питанию.

Полученные данные убедительно демонстрируют, что реализация предложенного комплексного подхода позволяет не только эффективно купировать воспалительные процессы, но и достигать устойчивой клинической



ремиссии. Применение методики способствует существенному улучшению показателей качества жизни пациентов.

### Список литературы

1. Винник А. В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита // Астраханский медицинский журнал. 2022. № 17 (4). С. 8–15.
2. Аббасова Р. А., Амиралиев Р. С., Зейналов Г. А. Краткий обзор современных методов профилактики юношеского гингивита // Проблемы современной науки и образования. 2021. № 3 (106). С. 38–42.
3. Shirinova M. G. Sherbekova F. U. Musinova I. O. Clinical and biochemical evaluation of the effectiveness of complex treatment of catarrhal gingivitis diseases with a herbal preparation, infusion of "Clove tree" // Экономика и социум. 2022. № 2 (93). С. 124–127.
4. Токмакова С. И., Луницына Ю. В., Бондаренко О. В., Турецкова В. Ф., Дворникова Л. Г., Кузикова В. А., Шевякина А. О. Клиническая эффективность геля на основе биосубстанции из продукции пантового мараловодства при лечении гингивита // Медицина в Кузбассе. 2024. № 1. С. 47–52.
5. Игидбашян В. М., Зюлькина Л. А., Митина О. Н., Башева Ю. В. Исследование эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 6–13.
6. Козуб Д. Ф., Полещук О. Ю., Каладзе К. Н., Мясникова О. Н. Эффективности ополаскивателя «Аквабиолис» при лечении гингивита // Научные известия. 2022. № 27. С. 74–78.
7. Shostenko A. Microbiological characteristics of patients with generalized catarrhal gingivitis // The scientific heritage. 2022. № 91. P. 76–78.
8. Кравцова-Кухмар Н. Г., Шаковец Н. В., Мушкина О. В., Кидясова Т. В. Эффективность фитотерапии при лечении гингивита // Медицинские новости. 2021. № 5. С. 65–67.
9. Муртазаев С. С., Кучкарова М. К. Оценка эффективности препарата Лоробен в комплексном лечении катарального гингивита в ювенильном возрасте // Стоматология. 2019. № 1 (74). С. 37–39.
10. Abdullayeva G. S. Gingivitning bakteriologik etiologiyasi va oldini olish usullari // Research Focus. 2025. № 4 (2). P. 107–110.

### References

1. Vinnik A.V. The role of microorganisms in the development of chronic gingivitis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2022;(17):8–15. (In Russ.)
2. Abbasova R.A., Amiraliev R.S., Zeynalov G.A. A brief overview of modern methods for the prevention of juvenile gingivitis. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya = Issues of modern science and education*. 2021;(3):38–42. (In Russ.)
3. Shirinova M.G. Sherbekova F.U. Musinova I.O. Slinical and biochemical evaluation of the effectiveness of complex treatment of catarrhal gingivitis diseases with a herbal preparation, infusion of "Clove tree". *Ekonomika i sotsium = Economy and society*. 2022;(2):124–127.
4. Tokmakova S.I., Lunitsyna Yu.V., Bondarenko O.V., Turetskova V.F., Dvornikova L.G., Kuzikova V.A., Shevyakina A.O. Clinical efficacy of a gel based on a biosubstance from maral antler products in the treatment of gingivitis. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2024;(1):47–52. (In Russ.)
5. Igidbashyan V.M., Zyul'kina L.A., Mitina O.N., Basheva Yu.V. A study of the effectiveness of silver-containing drugs in the complex treatment of patients with chronic

- generalized catarrhal gingivitis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = Universoty proceedings. Volga region. Medical journal.* 2023;(3):6–13. (In Russ.)
6. Kozub D.F., Poleshchuk O.Yu., Kaladze K.N., Myasnikova O.N. The effectiveness of “Akvabiols” mouthwash in the treatment of gingivitis. *Nauchnye izvestiya = Scientific proceedings.* 2022;(27):74–78. (In Russ.)
  7. Shostenko A. Microbiological characteristics of patients with generalized catarrhal gingivitis. *The scientific heritage.* 2022;(91):76–78.
  8. Kravtsova-Kukhmar N.G., Shakovets N.V., Mushkina O.V., Kidyasova T.V. The effectiveness of herbal medicine in the treatment of gingivitis. *Meditsinskie novosti = Medical news.* 2021;(5):65–67. (In Russ.)
  9. Murtazaev S.S., Kuchkarova M.K. Evaluation of the effectiveness of the drug Loroben in the complex treatment of catarrhal gingivitis in juveniles. *Stomatologiya = Dentistry.* 2019;(1):37–39. (In Russ.)
  10. Abdullayeva G.S. Gingivitning bakteriologik etiologiyasi va oldini olish usullari. *Research Focus.* 2025;(4):107–110. (In Russ.)

#### **Информация об авторах / Information about the authors**

##### **Юлия Валерьевна Лисевцова**

ассистент кафедры стоматологии,  
Медицинский институт, Национальный  
исследовательский Мордовский  
государственный университет имени  
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,  
ул. Большевикская, 68)

E-mail: dr.lisevtsova@mail.ru

##### **Yuliya V. Lisevtsova**

Assistant of the sub-department  
of dentistry, Medical Institute, Ogarev  
Mordovia State University  
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

##### **Оксана Павловна Стрелец**

студентка, Медицинский институт,  
Национальный исследовательский  
Мордовский государственный  
университет имени Н. П. Огарева  
(Россия, г. Саранск,  
ул. Большевикская, 68)

E-mail: strelets.oksana17@mail.ru

##### **Oksana P. Strelets**

Student, Medical Institute, Ogarev  
Mordovia State University  
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 28.03.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 14.05.2025**

**Принята к публикации / Accepted 09.06.2025**

УДК 616.31

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-3

## **Анализ эффективности воздействия антисептических растворов в комплексе с массажем в терапии пародонтита у пожилых пациентов**

**Е. Н. Скворцова<sup>1</sup>, Л. А. Зюлькина<sup>2</sup>,  
О. О. Илюнина<sup>3</sup>, А. В. Ефремова<sup>4</sup>, А. В. Осипова<sup>5</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>len.skvortzova2014@yandex.ru, <sup>2</sup>larisastom@yandex.ru, <sup>3</sup>olya.ilunina@yandex.ru,  
<sup>4</sup>nastasya.efremova.87@list.ru, <sup>5</sup>annaosipovakuz@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Изучена эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта у лиц пожилого возраста при использовании индивидуальной программы профилактики, включающей полоскания ротовой полости 0,05 % водным раствором хлоргексидина, суспензией хлореллы, Ротоканом, Лесным бальзамом и применением массажного устройства. *Материалы и методы.* Объектом исследования были 120 пациентов обоего пола в возрасте от 60 до 74 лет с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит K05.3». Пациентов обследовали клинически, определяли упрощенный индекс гигиены J. C. Green, J. R. Vermillion (1964), значение pH и количество выделяемой нестимулированной слюны. *Результаты.* Установлено, что у всех пациентов после проведенной терапии определялось статистически значимое снижение показателя индекса гигиены, снижение кислотности слюны в щелочную сторону и увеличение показателя скорости слюноотделения ( $p < 0,05$ ). *Выводы.* Индивидуальная программа профилактики эффективна и способствует улучшению гигиенического состояния полости рта у лиц пожилого возраста.

**Ключевые слова:** пародонтит, массаж, пациенты пожилого возраста, хлоргексидин, хлорелла, Ротокан, Лесной бальзам

**Для цитирования:** Скворцова Е. Н., Зюлькина Л. А., Илюнина О. О., Ефремова А. В., Осипова А. В. Анализ эффективности воздействия антисептических растворов в комплексе с массажем в терапии пародонтита у пожилых пациентов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 19–30. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-3

## **Analysing the effectiveness of antiseptic solutions in combination with massage in the treatment of periodontitis in elderly patients**

**E.N. Skvortsova<sup>1</sup>, L.A. Ziulkina<sup>2</sup>, O.O. Ilyunina<sup>3</sup>, A.V. Efremova<sup>4</sup>, A.V. Osipova<sup>5</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>len.skvortzova2014@yandex.ru, <sup>2</sup>larisastom@yandex.ru, <sup>3</sup>olya.ilunina@yandex.ru,  
<sup>4</sup>nastasya.efremova.87@list.ru, <sup>5</sup>annaosipovakuz@gmail.com

**Abstract.** *Background.* To study the effectiveness of the treatment of inflammatory periodontal diseases in the elderly, when using an individual prevention program, including rinsing the oral cavity with 0.05% aqueous solution of chlorhexidine, chlorella suspension, “Rotokan”, “Lesnoy balsam” and the use of a massage device. *Materials and methods.* The

subjects of the study were 120 patients of both sexes aged 60 to 74 years; diagnosis: "Chronic generalized periodontitis K05.3". The patients were examined clinically, the hygiene index was determined - the simplified Green, Vermillion index (1964), the pH value and the amount of unstimulated saliva released. *Results.* It was found that in all patients after the therapy, a statistically significant decrease in the hygiene index, a decrease in the acidity of saliva in the alkaline side and an increase in the rate of salivation ( $p < 0.05$ ) were determined. *Conclusions.* An individual prevention program is effective and helps to improve the hygienic condition of the oral cavity in the elderly.

**Keywords:** periodontitis, massage, elderly patients, chlorhexidin, chlorella, Rotokan, Forest balm

**For citation:** Skvortsova E.N., Ziulkina L.A., Ilyunina O.O., Efremova A.V., Osipova A.V. Analysing the effectiveness of antiseptic solutions in combination with massage in the treatment of periodontitis in elderly patients. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):19–30. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-3

### Введение

В течение продолжительного времени раствор хлоргексидина является базовым антисептическим средством, применяемым в медицинской практике. Антимикробная активность этого раствора делает его идеальным профилактическим и лечебным средством в различных областях стоматологии, включая и пародонтологию [1–3]. При применении хлоргексидина у пожилых пациентов рекомендуется соблюдать осторожность. Имеются научные данные о том, что в процессе полоскания раствором данного средства пациенты пожилого возраста предъявляли жалобы на наличие побочных эффектов, таких как боль, ощущение общего жжения или жжения языка, зуда, сухости во рту, нарушение вкуса, раздражение слизистой оболочки, включая болезненность, легкое шелушение, гиперемия и изъязвление, появление участков парестезии. Получены научные данные, свидетельствующие о возможности изменения цвета поверхности зубов, десен, слизистой оболочки, языка и образования зубного камня [4, 5]. Чтобы предотвратить образование зубных отложений, необходимо чаще проводить чистку зубов, а это вызывает затруднения у пациентов пожилого возраста. Многие возрастные пациенты страдают воспалительными и дистрофическими заболеваниями опорно-двигательной системы, перенесли инсульт и имеют ограничения в движении пальцев рук. Главной проблемой людей с синдромом Паркинсона, болезнью Паркинсона является тремор и брадикинезия, при которой имеют место уменьшение амплитуды, снижение скорости и неспособность или трудность начать движение, а также тризм нижней челюсти [6, 7].

Также была выявлена взаимосвязь между временем экспозиции раствора хлоргексидина на слизистую оболочку полости рта и возникновением побочных эффектов. Установлено, что при увеличении длительности и кратности процедуры полоскания чаще возникает большое количество побочных эффектов [8, 9]. По данным литературы, во время проведенных клинических исследований было установлено, что полоскание 0,2 % раствором хлоргексидина 2 раза день в течение 4 недель и более вызывает значительное окрашивание, раздражение слизистой оболочки полости рта, большее ощущение жжения и усиленное изменение вкусовых ощущений по сравнению с полосканием 0,05 % раствором хлоргексидина [10].

Доказано возникновение биологических рисков так как, при разложении хлоргексидина могут образовываться парахлоранилин и свободные радикалы, оказывающие вредное воздействие на жизненно важные органы и ткани ротовой полости [11].

Также в ходе исследований выявлено, что у пожилых пациентов возникали иммунологические реакции организма на хлоргексидин – это аллергия (гиперчувствительность I типа), аллергический контактный дерматит и стоматит (гиперчувствительность IV типа) [12, 13].

Известно, что хлоргексидин обладает цитотоксичностью и может вызывать повреждение органических структур клеток. По этой причине отсутствуют убедительные доказательства, позволяющие рекомендовать его применение возрастным пациентам на длительной основе. В связи с этим лучше не использовать хлоргексидин и по возможности заменять его другими, менее токсичными антисептическими препаратами [14]. Рядом исследователей определена связь между длительным, в течение нескольких недель, использованием в качестве ополаскивателя раствора хлоргексидина и усугублением сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, возникновением рака полости рта, болезнью Альцгеймера, хотя и с ограниченным уровнем доказательств [15]. Пациенты полоскали рот (в течение 1 мин) два раза в день в течение 28 дней ополаскивателем, содержащим хлоргексидин. По окончании каждой процедуры производился забор образцов слюны и крови для анализа численности и разнообразия бактерий полости рта, а также pH, концентрации лактата, глюкозы, нитратов и нитритов. Входящий в состав ополаскивателя хлоргексидин значительно увеличил численность Firmicutes и протеобактерий и снизил содержание Bacteroidetes и фузобактерий. Этот сдвиг был связан со значительным снижением pH слюны и буферной емкости, сопровождающимся повышением уровней лактата и глюкозы в слюне.

После применения хлоргексидина было обнаружено снижение концентрации нитритов в слюне и плазме, за которым последовала тенденция к повышению систолического артериального давления. В целом это исследование демонстрирует, что жидкость для полоскания рта, содержащая хлоргексидин, связана с серьезными изменениями в микробиоме слюны и приводит к более кислой среде и снижению доступности нитритов у здоровых людей. При более глубоком анализе результатов проведенных исследований было доказано, что нарушение гомеостаза оксида азота при воздействии раствора хлоргексидина на слизистую оболочку полости рта может быть причиной наблюдаемого у пожилых пациентов увеличения риска возникновения различных патологических изменений в организме.

Оксид азота важен для множества физиологических процессов, и снижение его биодоступности связано с возникновением или усугублением таких заболеваний, как атеросклероз, диабет и сепсис. Факультативно-анаэробные бактерии в полости рта необходимы для образования цепочки энтеросаливарного нитрат-нитрита оксида азота, так как обладают способностью восстанавливать нитрат, поступающий из пищевых источников, до нитрита оксида азота. Поскольку из-за антисептической активности происходит уничтожение бактериальной флоры полости рта, образование оксида азота резко снижается или прекращается, что приводит к состоянию его дефицита, потенциально ведущего к развитию опасных для жизни пожилых пациентов осложнений, таким как ишемическая болезнь сердца или инфаркт миокарда [16].

Для выявления микроорганизмов с пониженной чувствительностью к данному антисептику было проведено исследование, в котором бактерии зубного налета помещали в среду, содержащую 2 мкг/мл хлоргексидина глюконата. Два вида патогенов, *Chryseobacterium culicis* и *Chryseobacterium indologenes*, были способны планктонно расти и образовывать биопленки в присутствии 32 мкг/мл хлоргексидина. Были получены следующие результаты: микроорганизмы, обладающие устойчивостью к ампициллину, канамицину, гентамицину, тетрациклину также устойчивы и к хлоргексидину. При длительном полоскании раствором хлоргексидина образуются устойчивые к его действию микроорганизмы [17–19].

Цель исследования – изучить эффективность использования в терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта у возрастных пациентов 0,05 % водного раствора хлоргексидина биглюконата, Лесного бальзама, Ротокана, суспензии хлореллы в комплексе с проведением массажа с применением запатентованного устройства.

### Материал и методы

На базе стоматологической клиники Медицинского института Пензенского государственного университета выполнено обследование 120 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет: 55 мужчин и 65 женщин.

Для участников исследования определены критерии включения и исключения.

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие;
- возраст не моложе 60 и не старше 75 лет;
- наличие воспалительных заболеваний пародонта;
- физическая и умственная способность к участию в исследовании;
- отсутствие алкогольной и наркотической зависимости.

Критерии исключения:

- не подписанное информированное согласие;
- возраст моложе 60 и старше 75 лет;
- отсутствие воспалительных заболеваний пародонта;
- физическая и умственная неспособность к участию в исследовании;
- алкогольная и наркотическая зависимость.

Всем пациентам был поставлен диагноз «хронический генерализованный пародонтит K05.3».

Далее всем 120 пациентам провели санацию, профессиональную гигиену полости рта, обучение по проведению индивидуальной гигиены.

Затем пациентов рандомно разделили на четыре группы в зависимости от программы профилактики:

Группа 1: 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата 2 раза в день в течение 10 дней.

Группа 2: ополаскиватель на основе отвара трав Лесной бальзам.

Группа 3: суспензия биомассы хлореллы.

Группа 4: Ротокан.

Всем объектам исследования проводилось трехкратное стоматологическое обследование: перед началом исследования, через 2 недели и по окончании исследования (через полгода после проведенной терапии).

Стоматологическое обследование пациентов включало следующие методы: опрос, осмотр внутриротовой, для оценки клинических данных был применен упрощенный индекс гигиены (ГИ) ОНI-S, определение pH слюны, скорость слюноотделения по М. М. Пожарицкой.

Обработали полученные результаты с помощью пакета программ Statistica for Windows v 10. Все изученные параметры были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне  $p < 0,05$ . Распределение всех изученных параметров было нормальным. Определили среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения.

### Результаты и обсуждение

Данные распределения 120 пациентов на четыре группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по группам

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Количество пациентов	$n = 30$	$n = 30$	$n = 30$	$n = 30$
Используемое средство для полоскания	0,05 % раствор хлоргексидина	Лесной бальзам	Суспензия биомассы <i>Chlorella vulgaris</i>	Ротокан
Вид проводимого физического воздействия	Применение устройства для массажа полости рта для лиц пожилого возраста с использованием запатентованной методики			

Результаты подсчета упрощенного индекса гигиены J. C. Green, J. R. Vermillion (ОНI-S) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели упрощенного индекса гигиены J. C. Green, J. R. Vermillion (ОНI-S)

Период наблюдения	Антисептический раствор			
	0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата	Лесной бальзам	Суспензия биомассы <i>Chlorella vulgaris</i>	Ротокан
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
До начала лечения	$4,1 \pm 0,80$	$4,4 \pm 0,75$	$4,4 \pm 0,85$	$4,3 \pm 0,8$
Через 2 недели	$3,07 \pm 0,67^*$	$3,14 \pm 0,7^*$	$2,7 \pm 0,49^{* \#}$	$2,89 \pm 0,22^*$
Через полгода	$3,47 \pm 0,68^*$	$3,62 \pm 0,6^*$	$3,01 \pm 0,41^{* \#}$	$3,13 \pm 0,29^*$

Примечание. \* – достоверность различий с показателем до лечения; # – достоверность с показателем группы 1.

По результатам предварительного исследования, проведенного до начала лечения, в первой, второй, третьей и четвертой группах показатель

ОНИ-S составлял  $4,1 \pm 0,80$ ;  $4,4 \pm 0,75$ ;  $4,4 \pm 0,85$ ;  $4,3 \pm 0,8$ , соответственно. Следовательно, у всех объектов исследования был определен плохой уровень гигиены полости рта (см. табл. 2).

У пациентов первой группы исследования через 2 недели после санации полости рта, полоскания 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата и массажа с помощью индивидуально разработанного устройства с использованием запатентованной методики определено снижение результатов индексной оценки на 25,12 % ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

Во второй группе, где пациенты полоскали ротовую полость Лесным бальзамом, через 2 недели после лечения индекс гигиены ОНИ-S статистически достоверно снизился на 28,64 %:  $3,14 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ). В третьей группе, в которой проводилось полоскание суспензией хлореллы, через 14 дней показатель достоверно снизился на 38,64 % и составил  $2,7 \pm 0,49$ ; в четвертой группе после проведения полосканий водным раствором экстракта Ротокан через 14 дней показатель ИГ снизился на 32,79 % и его значения составили  $2,89 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ).

Во всех группах через 6 месяцев результаты индексной оценки J. C. Green, J. R. Vermillion показали увеличение данного показателя по сравнению с расчетами ОНИ-S, определенными через две недели, несмотря на проведенную терапию. Но при этом данные результаты в первой, второй, третьей, четвертой группах были достоверно ниже (на 15,37; 17,73; 31,59; 27,20 % соответственно), чем до лечения и составляли в первой группе –  $3,47 \pm 0,68$ , во второй группе –  $3,62 \pm 0,60$  и в третьей группе –  $3,01 \pm 0,41$ , в четвертой группе –  $3,13 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ). При этом в группе, где пациенты в качестве полоскания применяли биомассу хлореллы, данные показателя индекса гигиены ОНИ-S были более стабильны и по окончании исследования показали большее снижение по сравнению с результатами в остальных группах исследования за полугодовой период. Полученные результаты были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменения показателя ОНИ-S подтвердила, что санация хронических очагов инфекции, лечение пародонтита и регулярная гигиена полости рта два раза в день с использованием устройства для массажа по запатентованной методике в комплексе с проведением орошений антисептическими растворами способствуют снижению количества зубных отложений и улучшению показателей ИГ. Пациенты первой группы, проводившие орошение полости рта 0,05 % раствором хлоргексидина, отметили негативное действие данного антисептического раствора, которое проявилось в виде окрашивания твердых тканей зубов (12 человек), десен и языка (6 человек); жжения и зуда в области языка (4 человека), губ (1 человек); нарушения вкуса (2 человека); шелушения и гиперемии десен (1 человек). Это свидетельствует о том, что 0,05 % раствор хлоргексидина обладает побочным действием, которое оказывает негативное влияние на состояние здоровья пожилых пациентов. Пациенты второй группы, проводившие терапию Лесным бальзамом, не отмечали дискомфорта, побочных эффектов от процедур. Данное средство значительно уступает раствору хлоргексидина в антисептических свойствах, но результаты высокие из-за возможности применять данное вещество для орошения на длительной основе. Пациенты четвертой группы, проводившие полоскание Ротоканом, отмечали значительное неудобство от того, что данный препарат перед каждым использованием необходимо разводить в воде по описанию



в инструкции. Также препарат содержит в своем составе спирт, который по этическим принципам не каждый пациент хочет использовать в терапии. Напротив, те кто проводил полоскания взвесью биомассы хлореллы не испытывали дискомфорта и отмечали, что терапию данным средством можно проводить продолжительно. Полученный эффект в ходе проведенной терапии более стабилен и длителен. Действие суспензии хлореллы превосходит 0,05 % раствор хлоргексидина в ингибировании образования зубного налета, вероятно, из-за своей повышенной активности, способности очищать зубы и не образовывать пленок на поверхности твердых тканей.

Результаты показателя pH слюны до начала исследования, через 2 недели и по окончании исследования (через полгода) после проведения гигиены полости рта с использованием 0,05 % раствора хлоргексидина биглюконата, суспензии биомассы *Chlorella vulgaris*, раствора Ротокан и Лесного бальзама в качестве ополаскивателей у лиц пожилого возраста приведены в табл. 3.

Таблица 3

## Показатели pH слюны

Срок лечения	Антисептический раствор			
	0,05 % раствор хлоргексидина	Лесной бальзам	Суспензия биомассы <i>Chlorella vulgaris</i>	Ротокан
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
До начала лечения	6,10 ± 0,1	6,00 ± 0,2	6,1 ± 0,1	6,2 ± 0,1
Через 2 недели	6,50 ± 0,1*	6,75 ± 0,05*	7,00 ± 0,2*#	6,55 ± 0,15*
Через полгода	6,30 ± 0,1*	6,70 ± 0,1*	6,85 ± 0,15*#	6,50 ± 0,1*

Примечание. \* – достоверность различий с показателем до лечения; # – достоверность с показателем первой группы.

До начала лечения у пациентов всех групп показатели pH слюны были сниженными (табл. 3).

Через 2 недели после проведенной терапии было выявлено статистически значимое увеличение pH слюны на 6,56 % в первой группе; на 12,50 % – во второй группе; на 14,75 % – в третьей группе и на 5,65 % – в четвертой группе ( $p < 0,05$ ).

Через полгода pH слюны во всех группах был ниже показателей, полученных через 2 недели, но статистически достоверно выше, чем pH слюны до начала терапии во второй, третьей и четвертой группах (на 11,67; 12,30; 4,84 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Улучшение показателей pH слюны за весь период наблюдения в первой группе, в которой полоскания проводили 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, достигло значения  $6,30 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов третьей группы (полоскания полости рта проводились биомассой хлореллы) отмечались более стабильные результаты pH слюны и через 6 месяцев показали меньшее снижение по сравнению с результатами, полученными через 14 дней, чем в других трех группах за период исследования. Это говорит о том, что проведение регулярной гигиены в комплексе с использованием взвеси хлореллы для полоскания способствует увеличению показателя значения pH слюны.

Согласно полученным данным после применения разработанной индивидуальной программы профилактики показатели pH слюны через 6 месяцев во всех группах улучшились. Однако пациенты первой группы в период наблюдения отмечали появление сухости во рту (6 человек), нарушение вкуса (2 человека), раздражение слизистой оболочки и чувство «стянутости» (7 человек). Результаты показателя количества слюны приведены в табл. 4.

Таблица 4  
Показатели количества слюны по М. М. Пожарицкой

Срок лечения	Антисептический раствор			
	Хлоргексидин	Лесной бальзам	<i>Chlorella vulgaris</i>	Ротокан
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
До начала лечения	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,02
Через 2 недели	0,24 ± 0,01*	0,27 ± 0,01*	0,3 ± 0,01*#	0,26 ± 0,01*
Через полгода	0,23 ± 0,01*	0,26 ± 0,01*	0,29 ± 0,01*#	0,25 ± 0,01*

Примечание. \* – достоверность различий с показателем до лечения; # – достоверность с показателем первой группы.

До начала лечения показатели скорости слюноотделения у всех объектов исследования являлись пониженными (табл. 4).

Через 2 недели после санации у пациентов первой группы данный показатель статистически достоверно увеличился на 29,16 %; второй группы – на 33,34 %; третьей группы – на 40,00 %; четвертой группы – на 34,61 % ( $p < 0,05$ ).

По окончании исследования скорость слюноотделения во всех группах, несмотря на проведенное лечение, была снижена по сравнению с теми результатами, которые были получены через 2 недели, но стала статистически достоверно больше, чем до начала лечения: в первой группе – на 26 %, во второй группе – на 31 %, в третьей группе – на 37,93 %, в четвертой группе – на 32 % ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает, что санация, регулярная гигиена полости рта и массаж по запатентованной методике с полосканиями суспензией биомассы *Chlorella vulgaris* для лиц пожилого возраста способствуют увеличению скорости слюноотделения. Скорость слюноотделения в третьей группе через 2 недели и через полгода после проведенной терапии стабильно сохраняла лучшие показатели по сравнению с результатами в первой группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). При этом показатель скорости слюноотделения через полгода в третьей группе был значительно выше по сравнению с результатами в остальных группах за период проведенного исследования. Это свидетельствует о том, что санация, регулярная гигиена полости рта, массаж и использование суспензии биомассы *Chlorella vulgaris* в качестве ополаскивателя лицами пожилого возраста увеличивают скорость слюноотделения, что улучшает качество жизни пациентов данной возрастной группы.

### Заключение

При анализе полученных показателей индекса гигиены J. C. Green, J. R. Vermillion, pH слюны и скорости слюноотделения по М. М. Пожарицкой

через полгода по сравнению с предыдущими значениями, полученными через 2 недели после начала лечения, наблюдается некая динамика ухудшения. Тем не менее по сравнению с исходными результатами все показатели стали лучше. Из проведенных исследований следует, что действие суспензии хлореллы превосходит 0,05 % раствор хлоргексидина в ингибировании образования зубного налета и способности очищения зубов. Курс лечения хронического генерализованного пародонтита у пожилых людей следует повторять через 6 месяцев, отдавая предпочтение использованию в качестве ополаскивателя суспензии биомассы *Chlorella vulgaris*, особенно пациентам, у которых выражены проявления ксеростомии, так как данная взвесь увеличивает скорость слюноотделения. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что лицам пожилого возраста можно рекомендовать полоскания полости рта взвесью хлореллы в качестве комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта.

### Список литературы

1. Brooks Z., McGrath S., McCullough M. Antimicrobial Mouthwashes: An Overview of Mechanisms – What Do We Still Need to Know? // International Dental Journal. 2023. Vol. 73, № 2. P. 64–68. doi: 10.1016/j.ident.2023.08.009
2. Duane B., Yap T., Neelakantan P., Anthonappa R. [et al.]. Mouthwashes: Alternatives and Future Directions // International Dental Journal. 2023. Vol. 73, № 2. P. 89–97. doi: 10.1016/j.identj.2023.08.011
3. Krupa N. C., Thippeswamy H. M., Chandrashekar B. R. Antimicrobial efficacy of xylitol, probiotic and chlorhexidine mouth rinses among children and elderly population at high risk for dental caries – a randomized controlled trial // Journal of Preventive Medicine and Hygiene. 2022. Vol. 63, № 2. P. 282–287. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2.1772
4. Collins T., Plowright S., Gibson V. [et al.]. British Association of Intensive Care Nurses: Evidence-based consensus a document on oral care in intensive care units for adults // Nurse Crit Care. 2021. Vol. 26, № 4. P. 224–233. doi: 10.1111/nicc.12570.
5. Grandjean M. L., Morier C., Piccardi C. [et al.]. Survey on the attitudes of dental hygiene students towards treating elderly patients // International Journal of Dental Hygiene. 2021. Vol. 19, № 2. P. 176–183. doi: 10.1111/idh.12486.
6. Рувинская Г. Р., Залялова З. А. Особенности стоматологической курации пациентов с болезнью Паркинсона // Russian dental journal. 2012. № 6. С. 30–32. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18758949>
7. Yang B. I., Park J. A., Lee J. Y. [et al.]. Effects of Lingual and Palatal Site Toothbrushing on Periodontal Disease in the Elderly: A Cross-Sectional Study // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, № 10. P. 5067. doi: 10.3390/ijerph18105067
8. Curtis D. A., Lin G. H., Rajendran Y. [et al.]. Treatment planning considerations in the older adult with periodontal disease // Periodontol 2000. 2021. Vol. 87, № 1. P. 157–165. doi: 10.1111/prd.12383
9. Gallie A. Home use of interdental cleaning devices and toothbrushing and their role in disease prevention // Evid Based Dent. 2019. Vol. 20, № 4. P. 103–104. doi: 10.1038/s41432-019-0069-7
10. Gyurgan K. A., Zaim E., Bakirsoy I. [et al.]. Short-term side effects of 0.2 % non-alcoholic mouthwash with chlorhexidine used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study // Journal of Periodontology. 2006. Vol. 77, № 3. P. 370–384. doi: 10.1902/jop.2006.050141
11. Bernardi A., Teixeira K. S. Properties of chlorhexidine and undesirable effects of its use in endodontics // Quintessence Int. 2015. Vol. 46, № 7. P. 575–582. doi: 10.3290/j.qi.a33934

12. Katsailidi E. A., Kalogirou E. M., Mikelogiannakis D. [et al.]. Gum hypersensitivity reaction to chlorhexidine: case report and literature review // *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiol.* 2020. Vol. 130, № 2. P. 156–160. doi: 10.1016/j.oooo.2020.04.814
13. Peroz I., Klein C. Influence of professional dental hygiene on oral and general health of retirement home residents: A comparative study // *Clin Exp Dent Res.* 2022. Vol. 8, № 1. P. 45–53. doi: 10.1002/cre2.488
14. Vieira P. C., de Oliveira R. B., da Silva Mendonza T. M. How long will the reinsurer remain in the composition associated with the IV? // *Medical intensive.* 2022. Vol 46, № 5. P. 259–268. doi: 10.1016/J.medine.2020.09.010
15. Alrashdan M. S., Leo J. K., Double A. [et al.]. The effect of antimicrobial mouthwashes on systemic diseases: what is the evidence? // *Int Dent J.* 2023. Vol. 73, № 2. P. 82–88. doi: 10.1016/j.ident.2023.08.012
16. Blot S. Antiseptic mouthwash, nitrate-nitrite-nitric oxide and hospital mortality: a hypothesis-generating review // *Intensive Care Medicine* January. 2021. Vol. 47, № 1. P. 28–38. doi: 10.1007 / s00134-020-06276-z
17. Salim G. G., Seversk K. A., Sabri A. N. [et al.]. Plaque bacteria with reduced sensitivity to chlorhexidine are multidrug resistant // *BMC Microbiol.* 2016. Vol. 16. P. 214. doi: 10.1186/s12866-016-0833-1
18. Kumar R. S., Ankola A. V., Sankeshwari R. M. [et al.]. Clinical and microbial evaluation of mouthwash containing *Achyranthes aspera* and *Trachyspermum ammi*: A randomized controlled non-inferiority trial // *J Oral Biol Craniofac Res.* 2024. Vol. 14, № 5. P. 522–529. doi: 10.1016/j.jobcr.2024.06.006
19. Пожарицкая М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения // *Клиническая стоматология.* 2005. № 3. С. 42–45.

## References

1. Brooks Z., McGrath S., McCullough M. Antimicrobial Mouthwashes: An Overview of Mechanisms – What Do We Still Need to Know? *International Dental Journal.* 2023;73(2):64–68. doi: 10.1016/j.ident.2023.08.009
2. Duane B., Yap T., Neelakantan P., Anthonappa R. et al. Mouthwashes: Alternatives and Future Directions. *International Dental Journal.* 2023;73(2):89–97. doi: 10.1016/j.identj.2023.08.011
3. Krupa N.C., Thippeswamy H.M., Chandrashekar B.R. Antimicrobial efficacy of xylitol, probiotic and chlorhexidine mouth rinses among children and elderly population at high risk for dental caries – a randomized controlled trial. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene.* 2022;63(2):282–287. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2.1772
4. Collins T., Plowright S., Gibson V. et al. British Association of Intensive Care Nurses: Evidence-based consensus a document on oral care in intensive care units for adults. *Nurse Crit Care.* 2021;26(4):224–233. doi: 10.1111/nicc.12570.
5. Grandjean M.L., Morier C., Piccardi C. et al. Survey on the attitudes of dental hygiene students towards treating elderly patients. *International Journal of Dental Hygiene.* 2021;19(2):176–183. doi: 10.1111/idh.12486.
6. Ruvinskaya G.R., Zalyalova Z.A. Features of dental care for patients with Parkinson's disease. *Russian dental journal.* 2012;(6):30–32. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18758949>
7. Yang B.I., Park J.A., Lee J.Y. et al. Effects of Lingual and Palatal Site Toothbrushing on Periodontal Disease in the Elderly: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5067. doi: 10.3390/ijerph18105067
8. Curtis D.A., Lin G.H., Rajendran Y. et al. Treatment planning considerations in the older adult with periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2021;87(1):157–165. doi: 10.1111/prd.12383

9. Gallie A. Home use of interdental cleaning devices and toothbrushing and their role in disease prevention. *Evid Based Dent.* 2019;20(4):103–104. doi: 10.1038/s41432-019-0069-7
10. Gyurgan K.A., Zaim E., Bakirsoy I. et al. Short-term side effects of 0.2 % non-alcoholic mouthwash with chlorhexidine used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *Journal of Periodontology.* 2006;77(3):370–384. doi: 10.1902 / jop.2006.050141
11. Bernardi A., Teixeira K.S. Properties of chlorhexidine and undesirable effects of its use in endodontics. *Quintessence Int.* 2015;46(7):575–582. doi: 10.3290/j.qi.a33934
12. Katsailidi E.A., Kalogirou E.M., Mikelogiannakis D. et al. Gum hypersensitivity reaction to chlorhexidine: case report and literature review. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiol.* 2020;130(2):156–160. doi: 10.1016/j.oooo.2020.04.814
13. Peroz I., Klein C. Influence of professional dental hygiene on oral and general health of retirement home residents: A comparative study. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8(1):45–53. doi: 10.1002/cre2.488
14. Vieira P.C., de Oliveira R.B., da Silva Mendonza T.M. How long will the reinsurer remain in the composition associated with the IV? *Medical intensive.* 2022;46(5):259–268. doi: 10.1016/J.medine.2020.09.010
15. Alrashdan M.S., Leo J.K., Double A. et al. The effect of antimicrobial mouthwashes on systemic diseases: what is the evidence? *Int Dent J.* 2023;73(2):82–88. doi: 10.1016/j.ident.2023.08.012
16. Blot S. Antiseptic mouthwash, nitrate-nitrite-nitric oxide and hospital mortality: a hypothesis-generating review. *Intensive Care Medicine January.* 2021;47(1):28–38. doi: 10.1007 / s00134-020-06276-z
17. Salim G.G., Seversk K.A., Sabri A.N. et al. Plaque bacteria with reduced sensitivity to chlorhexidine are multidrug resistant. *BMC Microbiol.* 2016;16:214. doi: 10.1186/s12866-016-0833-1
18. Kumar R.S., Ankola A.V., Sankeshwari R.M. et al. Clinical and microbial evaluation of mouthwash containing *Achyranthes aspera* and *Trachyspermum ammi*: A randomized controlled non-inferiority trial. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2024;14(5):522–529. doi: 10.1016/j.jobcr.2024.06.006
19. Pozharitskaya M.M. The role of saliva in the physiology and development of pathological processes in the hard and soft tissues of the oral cavity. Xerostomia. Stimulation of salivation. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry.* 2005;(3):42–45. (In Russ.)

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Елена Николаевна Скворцова**

старший преподаватель кафедры  
стоматологии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: len.skvortzova2014@yandex.ru

##### **Elena N. Skvortsova**

Senior lecturer of the sub-department  
of dentistry, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

##### **Лариса Алексеевна Зюлькина**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой стоматологии,  
декан факультета стоматологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет (Россия,  
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: larisastom@yandex.ru

##### **Larisa A. Ziulkina**

Doctor of medical sciences, associate  
professor, head of the sub-department  
of dentistry, dean of the faculty of dentistry,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Ольга Олеговна Илюнина***

кандидат медицинских наук, доцент  
кафедры стоматологии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: [olya.ilunina@yandex.ru](mailto:olya.ilunina@yandex.ru)

***Olga O. Ilyunina***

Candidate of medical sciences, associate  
professor of the sub-department  
of dentistry, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Анастасия Владимировна Ефремова***

кандидат медицинских наук, доцент  
кафедры стоматологии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: [nastasya.efremova.87@list.ru](mailto:nastasya.efremova.87@list.ru)

***Anastasia V. Efremova***

Candidate of medical sciences, associate  
professor of the sub-department  
of dentistry, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Анна Валерьевна Осипова***

студентка, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: [annaosipovakuz@gmail.com](mailto:annaosipovakuz@gmail.com)

***Anna V. Osipova***

Student, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 08.04.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 17.05.2025**

**Принята к публикации / Accepted 10.06.2025**

УДК 611.732.71

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-4

## Анализ типа жевания детей в сменном прикусе по данным электромиографического обследования

В. В. Шкарин<sup>1</sup>, И. В. Диденко<sup>2</sup>,  
Ю. А. Македонова<sup>3</sup>, С. В. Дмитриенко<sup>4</sup>, Е. Н. Ярыгина<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>1,2</sup>[post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru), <sup>3</sup>[mihai-m@yandex.ru](mailto:mihai-m@yandex.ru), <sup>4</sup>[sdvolga@yandex.ru](mailto:sdvolga@yandex.ru), <sup>5</sup>[eyarygina@yandex.ru](mailto:eyarygina@yandex.ru)

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* От скорости и интенсивности жевательной способности, функциональной активности жевательной или височной мышцы зависит механизм формирования прикуса. При проведении клинического обследования установить тип жевания не предоставляется возможным, однако данный фактор влияет на формирование окклюзии детей в сменном прикусе. Целью настоящего исследования послужило определение типа жевания детей в сменном прикусе по данным электромиографического обследования жевательной мускулатуры. *Материалы и методы.* Обследование включало 32 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет, проведен клинический осмотр и дополнительно применен электромиографический метод. Оценивали среднюю амплитуду жевательной и височной мышцы справа и слева, индекс симметрии жевательных и височных мышц, массивности центр и торсионный индекс. *Результаты.* Доказано, что у 21 ребенка преобладает массивный тип жевания, обусловленный высокой биоэлектрической активностью жевательной мускулатуры, преобладание работы жевательных мышц над височными. У 11 детей отмечалась менее мощная жевательная мускулатура – темпоральный тип жевания. *Выводы.* Тип жевания целесообразно учитывать при тактике ведения пациентов на стоматологическом приеме для профилактики развития аномалий окклюзии, а также для составления плана лечения поддерживающей терапии.

**Ключевые слова:** жевательная мускулатура, тип жевания, височная мышца, электромиография, аномалии окклюзии

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках реализации гранта Администрации Волгоградской области – соглашение № 1 – 2024.

**Для цитирования:** Шкарин В. В., Диденко И. В., Македонова Ю. А., Дмитриенко С. В., Ярыгина Е. Н. Анализ типа жевания детей в сменном прикусе по данным электромиографического обследования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 31–40. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-4

## Analysing the type of chewing of children in a removable bite according to an electromyographic examination

V.V. Shkarin<sup>1</sup>, I.V. Didenko<sup>2</sup>, Yu.A. Makedonova<sup>3</sup>, S.V. Dmitrienko<sup>4</sup>, E.N. Yarygina<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>1,2</sup>[post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru), <sup>3</sup>[mihai-m@yandex.ru](mailto:mihai-m@yandex.ru), <sup>4</sup>[sdvolga@yandex.ru](mailto:sdvolga@yandex.ru), <sup>5</sup>[eyarygina@yandex.ru](mailto:eyarygina@yandex.ru)

**Abstract.** *Background.* The mechanism of bite formation depends on the speed and intensity of chewing ability, functional activity of the masticatory or temporal muscles. It is not

possible to determine the type of chewing during a clinical examination, however, this factor affects the formation of occlusion in children with a removable bite. The purpose of this study was to determine the type of chewing in children with a removable bite according to an electromyographic examination of the chewing muscles. *Materials and methods.* The examination was conducted on 32 children aged 6 to 12 years using a clinical examination and an additional electromyographic method. The average amplitude of the masticatory and temporal muscles on the right and left, the symmetry index of the masticatory and temporal muscles, the mass center and the torsion index were evaluated. *Results.* It is proved that in 21 children the masseteric type of chewing prevails, due to the high bioelectric activity of the chewing muscles, the predominance of the work of the chewing muscles over the temporal ones. 11 children had less powerful chewing muscles, a temporal type of chewing. *Conclusion.* It is advisable to consider the type of chewing when managing patients at a dental appointment to prevent the development of occlusion anomalies, as well as to draw up a treatment plan for supportive therapy.

**Keywords:** chewing muscles, type of chewing, temporal muscle, electromyography, occlusion anomalies

**Financing:** the research was performed within a grant of Administration of Volgograd Region – Agreement No. 1 – 2024.

**For citation:** Shkarin V.V., Didenko I.V., Makedonova Yu.A., Dmitrienko S.V., Yarygina E.N. Analysing the type of chewing of children in a removable bite according to an electromyographic examination. *Izvestiya vysshihkh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):31–40. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-4

## Введение

При морфологическом исследовании мышц челюстно-лицевой области врачи-стоматологи используют методы визуальной оценки и пальпации. Визуально оценивают и выявляют асимметрию жевательных и мимических мышц, при проведении пальпации определяют мышечный тонус, болезненность, наличие уплотнений. Однако ввиду того, что поперечно-полосатая мускулатура разграничена саркомерами, строение волокон при этом симметричное, уплотнения или триггерные точки выявить достаточно затруднительно. Объективное определение мышечного тонуса по шкале maS и характера боли при пальпации не предоставляется возможным ввиду разницы порога болевой чувствительности у людей [1]. В клинике о состоянии жевательной и височной мышц целесообразно судить по данным дополнительных методов обследования, например, электромиографическое исследование позволяет получить достоверные данные о функциональном состоянии жевательной мускулатуры [2].

Электромиографическое исследование позволяет выявить повышенную биоэлектрическую активность жевательной мускулатуры на основании анализа средней амплитуды жевательной и височной мышцы, суммарный биопотенциал. На втором этапе проведения данного вида обследования можно определить индекс симметрии жевательной мышцы (ИСЖМ), индекс симметрии височной мышцы (ИСВМ), выявить перекрестное доминирование височной мышцы (ВМ) справа и жевательной слева над височной мышцей слева (торсионный индекс – ТОРС), преобладание жевательных мышц над височными или наоборот – массинерционный центр (ИССО).

Изучение антропометрических параметров, функциональной активности жевательной мускулатуры позволяет определить их влияние на формиро-



вание прикуса с одной стороны, а с другой – аномалии прикуса влияют на строение челюстно-лицевой области, а также на тип жевания детей. Преобладание функции височной или жевательной мышцы во время акта жевания (массетериальный или темпоральный тип жевания) обуславливает до некоторой степени направление роста нижней челюсти. При этом отмечается опосредованная взаимосвязь [3]. По данным А. М. Schwarz, преобладание функции собственно жевательных мышц (ЖМ) отмечается при мезиальном прикусе, височных – при дистальном. Функциональная активность жевательной мышцы влияет на степень разобщения зубных рядов в физиологическом покое [4]. При гипертонусе мышц, поднимающих нижнюю челюсть, разобщение незначительно, при гипотонусе – разобщение составляет более 3 мм. В настоящее время известны анатомические особенности и функциональные признаки массетериального и темпорального типов жевания [5]. При первом типе отмечается более мощная жевательная мускулатура, сильные, но медленные жевательные движения, при поднятии нижней челюсти отмечается тенденция к выдвиганию ее вперед. При темпоральном типе жевания, напротив, отмечается менее мощная жевательная мускулатура, быстрые и порывистые жевательные движения, при поднятии нижней челюсти наблюдается сдвиг ее в дистальном направлении [6]. Определение типа жевания детей во временном прикусе является важным диагностическим параметром в развитии и формировании постоянного прикуса.

**Цель исследования** – с помощью электромиографического обследования челюстно-лицевой области определить тип жевания детей в сменном прикусе.

### Материалы и методы

Для реализации цели выполнено клиническое и функциональное обследование согласно дизайну (рис. 1).

Выполнена скрининг-диагностика 32 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет (младший школьный возраст). Предварительно от родителей получено информированное согласие. Средний возраст детей составил  $8,2 \pm 1,1$  года. Формирование клинической группы производилось в строгом соответствии с критериями включения/невключения/исключения (рис. 2).

Обследование пациентов выполнено в соответствии с рекомендациями Национального руководства «Детская терапевтическая стоматология» авторов В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой (2021).

При проведении внешнего осмотра определяли наличие асимметрии лица, пальпацию лимфатических узлов проводили для исключения воспалительных явлений.

Выраженность боли определяли по 10-балльной визуально аналоговой шкале, где 0 – баллов – боль отсутствовала, 10 баллов – нестерпимая болезненность при проведении пальпаторной алгометрии.

Оценка мышечного тонуса жевательной мускулатуры проводилась по модифицированной шкале Эшворта (maS) согласно 5-балльной градации: 0 баллов – нет повышения мышечного тонуса, 5 баллов – значительное повышение тонуса, движения нижней челюсти затруднены.

Поверхностная электромиография произведена у пациентов аппаратом Synapsis 4-канальной конфигурации. Обследование проводилось в дневное время суток. Дети в стоматологическом кресле сидели или самостоятельно,

или на руках родителей. Электроды фиксировали в точках наибольшего напряжения в области обследуемых мышц на расстоянии не менее 1 см друг от друга. Функциональную активность жевательной и височной мышц определяли с помощью статистического анализа параметров, перечисленных в дизайне исследования. Анализ биоэлектрической активности проводился стандартной методикой при проведении пробы «Напряжения». Для исключения влияния окклюзионного компонента разобшение зубных рядов проведено с помощью ватных валиков, наложенных на зубы нижней челюсти. Электромиограммы регистрировались на персональном компьютере с помощью программного обеспечения.



Рис. 1. Дизайн диагностического протокола

Критерии включения	Критерии не включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>Информированное добровольное согласие родителей на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом.</li> <li>Лица в возрасте 6-12 лет</li> <li>Отсутствие острых соматических заболеваний</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие информированного согласия пациентов:</li> <li>Наличие воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (абсцессы, флегмоны).</li> <li>Наличие злокачественных новообразований.</li> <li>Заболевания ВНЧС.</li> <li>Лица младше 6 лет и старше 12 лет.</li> <li>Социально незащищенные слои населения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Несоблюдение пациентом рекомендаций врача</li> <li>Отказ пациента/родителя от дальнейшего исследования</li> </ul>

Рис. 2. Критерии включения/невключения/исключения

Для статистической оценки результатов исследования использовались методы математической статистики, персональный компьютер и программы Microsoft Excel, 2006 и Stat Soft Statistica v10.0. Использовалась описательная статистика, рассчитывались средние арифметические величины ( $M$ ), средняя ошибка ( $\pm m$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ), отражающий достоверность разницы между группами ( $p$ ). Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$  и при  $p < 0,01$ ;  $t \geq 2$ .

### Результаты

При проведении внешнего осмотра у детей асимметрия лица не выявлена, общее физическое развитие пациентов соответствовало их возрасту. Шейные, подчелюстные и подподбородочные лимфатические узлы не увеличены, что указывало на отсутствие воспалительных явлений и лимфоаденопатий. При пальпации жевательной мускулатуры болевых и неприятных ощущений не выявлено у всех 32 (100 %) человек. Балльные значения соответствовали нулю. У 17 (53,1 %) детей выявлено легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся минимальным напряжением мышцы, менее чем в половине всего объема движения –  $2,1 \pm 0,2$  балла по шкале maS.

Полученные данные электромиографического обследования детей имели разрозненные значения, регистрировалась умеренная кривая при оценке функционального состояния жевательной и височной мышц (рис. 3).

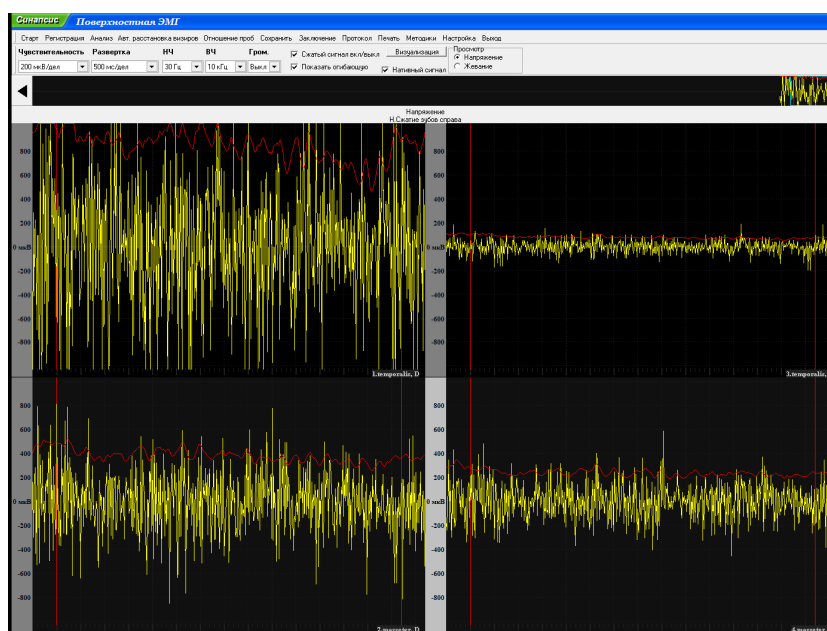


Рис. 3. Внешний вид электромиограмм обследуемых детей

Анализ полученных значений электромиографического обследования выявил статистически значимую разницу при определении изучаемых параметров. У 21 (65,6 %) ребенка выявлено преобладание функциональной активности жевательных мышц над височными. Средняя амплитуда жевательной мышцы справа и слева равнялась  $254,5 \pm 23,1$  мкВ и  $95,7 \pm 13,5$  мкВ, ин-

декс симметрии жевательных мышц –  $89,2 \pm 7,8$  %, что характеризовало преобладание активности жевательных мышц справа над левой стороной. Средняя амплитуда височной мышцы справа составила  $65,3 \pm 12,2$  мкВ, слева –  $107,3 \pm 17,6$  мкВ, ИСВМ –  $383,2 \pm 46,3$  %. Показатель активности ИССО составил  $56,3 \pm 6,9$  %, что отражало преобладание работы жевательных мышц над височными. Среднее значение торсионного показателя Ferrario составило  $101,5 \pm 8,7$  %, что указывает на возбуждение, стремящееся отклонить нижнюю челюсть вправо (табл. 1).

Таблица 1

Электромиографические показатели жевательной мускулатуры у детей с массетериальным типом жевания.

ИСВМ, %	$383,2 \pm 46,3$	L -> R
ИСЖМ, %	$89,2 \pm 7,8$	R -> L
ТОРС, %	$101,5 \pm 8,7$	TsMd -> TdMs
ИССО, %	$56,3 \pm 6,9$	M -> T
Суммарный потенциал, мВ	$0,52 \pm 0,1$	

Среднее значение суммарного потенциала составило –  $0,52 \pm 0,1$  мВ, что свидетельствовало о повышенной биоэлектрической активности жевательной мускулатуры, мышцы находились в состоянии умеренного напряжения.

У 11 (34,4 %) обследуемых отмечалась функциональная активность височных мышц. Так, среднее значение амплитуды височной мышцы справа равнялось  $597,3 \pm 67,2$  мкВ, слева –  $229,7 \pm 43,9$  мкВ, среднее значение амплитуды жевательной мышцы справа в 6,4 раза меньше относительно височной с аналогичной стороны и равнялось –  $94,8 \pm 13,1$  мкВ, слева – в 2,5 раза меньше по сравнению с височной мышцей –  $92,3 \pm 12,3$  мкВ. Височные мышцы справа и слева работали относительно симметрично, индекс симметрии височных мышц равнялся  $16,2 \pm 2,3$  %, что отражало незначительное уменьшение работы височных мышц слева над противоположной стороной; ИСЖМ –  $40,1 \pm 2,9$  % – увеличение функциональной активности жевательных мышц с правой стороны. Однако показатель активности ИССО составил  $115,3 \pm 15,7$  %, что отражало значимое превалирование работы височных мышц над жевательными, при этом среднее значение торсионного индекса составило  $78,4 \pm 17,1$  % – повышенное возбуждение, стремящееся отклонить нижнюю челюсть в левую сторону (табл. 2).

Таблица 2

Электромиографические показатели жевательной мускулатуры у детей с темпоральным типом жевания

ИСВМ, %	$16,2 \pm 2,3$	R -> L
ИСЖМ, %	$40,1 \pm 2,9$	R -> L
ТОРС, %	$78,4 \pm 17,1$	TdMs -> TsMd
ИССО, %	$115,3 \pm 15,7$	T -> M
Суммарный потенциал, мВ	$1,01 \pm 0,1$	

Высокие значения суммарного потенциала ( $1,01 \pm 0,1$  мВ) характеризовали повышенную функциональную активность жевательной мускулатуры.

### Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что у большинства детей в сменном прикусе преобладает массетериальный тип жевания, о чем свидетельствует повышенная функциональная активность жевательных мышц, а также преобладание работы жевательных мышц над височными. Темпоральный тип жевания выявлен у 34,4 % обследуемых.

У детей с массетериальным типом жевания средняя амплитуда жевательных мышц справа была больше в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), височных же, наоборот, отмечалось уменьшение биоэлектрической активности справа в 9,1 раза и в 2,1 раза слева ( $p < 0,05$ ). Известно, что степень развития жевательных или височных мышц обусловлена интенсивностью и скоростью жевания, что существенно влияет на механизм формирования физиологических видов прикуса. На фоне интенсивного развития фронтального отдела нижней челюсти отсутствие трем и диастем между зубами целесообразно рассматривать как ранний признак формирования нарушения строения челюстей, при котором нижняя челюсть и подбородок выступают вперед.

При преобладании работы височных мышц (темпоральный тип) сдвига зубного ряда в мезиальном направлении не отмечается, развитие патологической стираемости жевательных бугров временных зубов обуславливает перекрытие во фронтальном отделе, что, с одной стороны, можно рассматривать как конституциональную особенность зубо-челюстной области и жевательного аппарата, с другой – как ранний симптом формирования аномалии окклюзии, например, глубокого прикуса.. Выявленные закономерности необходимо учитывать как при составлении плана терапии детей при выборе конструкции ортодонтических аппаратов, элайнеров, так и при прогнозировании саморегуляции, скученности, а также при назначении и разработке поддерживающей терапии, закреплении результатов лечения врача стоматолога-ортодонта.

### Заключение

Электромиографический метод обследования является неинвазивным дополнительным методом, позволяющим точно оценить функциональную активность жевательной или височной мышц, на основании результата данных электромиограмм можно достоверно определить типы жевания детей. Преобладание работы жевательной или височной мышц являются одним из факторов-предикторов развития ряда стоматологических заболеваний, таких как патологическая стираемость, кариозные поражения зубов и связанных с ним осложнений, а также преждевременное удаление временных зубов, влекущее возникновение вторичных деформаций челюстей и формирование аномалий окклюзии. Своевременное воздействие на повышенную биоэлектрическую активность височной или жевательной мышцы способствует их симметричности и синхронности работы как между собой, так и с правой и левой стороны соответственно, что является «золотым стандартом» в миостоматологии.

### Список литературы

1. Moola S., Munn Z., Tufanaru C., Aromataris E., Sears K., Sfetcu R., Currie M., Lisy K., Qureshi R., Mattis P. [et al.]. / JBI Manual for Evidence Synthesis. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk / ed. by Aromataris E., Munn Z. Miami, FL, USA. 2020. URL: <https://www.sciepub.com/reference/324238>

2. Hu S., Shao Z., Deng L. Clinical manifestations, imaging features, and pathogenic/prognostic risk factors for temporomandibular disorders (TMD): a case-control study based on psychogenic factors of patients // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022. Vol. 25. URL: [https://www.researchgate.net/publication/362257618\\_Clinical\\_Manifestations\\_Imaging\\_Features\\_and\\_PathogenicPrognostic\\_Risk\\_Factors\\_for\\_Temporomandibular\\_Disorders\\_TMD\\_A\\_Case-Control\\_Study\\_Based\\_on\\_Psychogenic\\_Factors\\_of\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/362257618_Clinical_Manifestations_Imaging_Features_and_PathogenicPrognostic_Risk_Factors_for_Temporomandibular_Disorders_TMD_A_Case-Control_Study_Based_on_Psychogenic_Factors_of_Patients)
3. Македонова Ю. А., Воробьев А. А., Осыко А. Н., Александров А. В., Павлова-Адамович А. Г., Гаценко С. М. Сравнительный анализ эффективности методов купирования гипертонуса жевательных мышц у детей с детским церебральным параличом // *Пародонтология*. 2022. Т. 27, № 4. С. 295–303. doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-000-000
4. Rongo R., Ekberg E. C., Nilsson I. M., Michelotti A. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for children and adolescents: an international delphi study – Part 1-development of axis I // *Journal of Oral Rehabilitation*. 2021. Vol. 48. P. 836–845. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817818/>
5. Kopacz Ł., Ciosek Ż., Gronwald H., Skomro P., Ardan R., Lietz-Kijak D. Comparative analysis of the influence of selected physical factors on the level of pain in the course of temporomandibular joint disorders // *Pain Research and Management*. 2020. № 2. P. 45–52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101559/>
6. Urbański P., Trybulec B., Pihut M. The application of manual techniques in masticatory muscles relaxation as adjunctive therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948580/>

## References

1. Moola S., Munn Z., Tufanaru C., Aromataris E., Sears K., Sfetcu R., Currie M., Lisy K., Qureshi R., Mattis P. et al. *JBIM Manual for Evidence Synthesis. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk* / ed. by Aromataris E., Munn Z. Miami, FL, USA. 2020. Available at: <https://www.sciepub.com/reference/324238>
2. Hu S., Shao Z., Deng L. Clinical manifestations, imaging features, and pathogenic/prognostic risk factors for temporomandibular disorders (TMD): a case-control study based on psychogenic factors of patients. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022;25. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/362257618\\_Clinical\\_Manifestations\\_Imaging\\_Features\\_and\\_PathogenicPrognostic\\_Risk\\_Factors\\_for\\_Temporomandibular\\_Disorders\\_TMD\\_A\\_Case-Control\\_Study\\_Based\\_on\\_Psychogenic\\_Factors\\_of\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/362257618_Clinical_Manifestations_Imaging_Features_and_PathogenicPrognostic_Risk_Factors_for_Temporomandibular_Disorders_TMD_A_Case-Control_Study_Based_on_Psychogenic_Factors_of_Patients)
3. Makedonova Yu.A., Vorob'ev A.A., Osyko A.N., Aleksandrov A.V., Pavlova-Adamovich A.G., Gatsenko S.M. Comparative analysis of the effectiveness of methods for relieving hypertonicity of the masticatory muscles in children with cerebral palsy. *Parodontologiya = Periodontology*. 2022;27(4):295–303. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-000-000
4. Rongo R., Ekberg E.C., Nilsson I.M., Michelotti A. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for children and adolescents: an international delphi study – Part 1-development of axis I. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2021;48:836–845. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817818/>
5. Kopacz Ł., Ciosek Ż., Gronwald H., Skomro P., Ardan R., Lietz-Kijak D. Comparative analysis of the influence of selected physical factors on the level of pain in the course of temporomandibular joint disorders. *Pain Research and Management*. 2020;(2):45–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101559/>
6. Urbański P., Trybulec B., Pihut M. The application of manual techniques in masticatory muscles relaxation as adjunctive therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948580/>

**Информация об авторах / Information about the authors**

***Владимир Вячеславович Шкарин***

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет (Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

E-mail: post@volgmed.ru

***Vladimir V. Shkarin***

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of public health and healthcare, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd Medical State University (1 Pavshikh Bortsov square, Volgograd, Russia)

***Ирина Васильевна Диденко***

аспирант кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет (Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

E-mail: post@volgmed.ru

***Irina V. Didenko***

Postgraduate student of the sub-department of dentistry, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd Medical State University (1 Pavshikh Bortsov square, Volgograd, Russia)

***Юлия Алексеевна Македонова***

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет (Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

E-mail: mihai-m@yandex.ru

***Yulia A. Makedonova***

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of dentistry, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd Medical State University (1 Pavshikh Bortsov square, Volgograd, Russia)

***Сергей Владимирович Дмитриенко***

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет (Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

E-mail: sdvolga@yandex.ru

***Sergey V. Dmitrienko***

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of orthopedic dentistry and orthodontics, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd Medical State University (1 Pavshikh Bortsov square, Volgograd, Russia)

***Елена Николаевна Ярыгина***

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет (Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

E-mail: elyarygina@yandex.ru

***Elena N. Yarygina***

Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of surgical dentistry and maxillofacial surgery, Volgograd Medical State University (1 Pavshikh Bortsov square, Volgograd, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 24.04.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 14.05.2025**

**Принята к публикации / Accepted 09.06.2025**



# ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

---

## TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

УДК 617-089.844

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-5

### Комплексное лечение пациентов с хирургической инфекцией опорно-двигательной системы

И. М. Ефремов<sup>1</sup>, В. И. Мидленко<sup>2</sup>, Я. П. Моисеев<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

<sup>1</sup>Ульяновский областной клинический центр специализированных  
видов медицинской помощи имени заслуженного врача России

Е. М. Чучкалова, Ульяновск, Россия

<sup>3</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>efremov-im@rambler.ru, <sup>3</sup>moiseev1yaha@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Проведена оценка результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей, в комплексе лечения которых не применялась системная антибактериальная терапия. *Материалы и методы.* Исследованы 23 пациента, которые прошли лечение на базе Ульяновского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е. М. Чучкалова г. Ульяновска. Из них мужчин 12 (52,2 %), женщин 11 (47,8 %). Средний возраст составил 51 (38; 60) год. Послеоперационный остеомиелит диагностирован у 16 (69,6 %) пациентов. У 11 (47,8 %) пациентов диагностирован остеомиелит костей голени; 87 % (20) составили пациенты с III и IV анатомическим типом согласно классификации остеомиелита по Cierny-Mader (1984). Минимальный срок наблюдения составил 12 месяцев с момента последней проведенной операции. При лечении пациентов системная антибактериальная терапия (парентеральная или пероральная) не применялась. *Результаты.* Положительный клинический результат достигнут у 20 (87 %) пациентов. Летальных случаев среди исследуемых пациентов за период наблюдения не выявлено. *Выводы.* Проведенное исследование подтверждает необходимость рационального применения антибиотиков и доказывает возможность лечения пациентов с хроническим остеомиелитом без применения длительной антибактериальной терапии, что не противоречит принципам лечения пациентов с хирургической инфекцией, основой которого является радикальная санация очага инфекции.

**Ключевые слова:** хронический остеомиелит, антибактериальная терапия, комплексное лечение

**Для цитирования:** Ефремов И. М., Мидленко В. И., Моисеев Я. П. Комплексное лечение пациентов с хирургической инфекцией опорно-двигательной системы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 41–54. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-5

---

© Ефремов И. М., Мидленко В. И., Моисеев Я. П., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

## Complex treatment of patients with surgical infection of the musculoskeletal system

I.M. Efremov<sup>1</sup>, V.I. Midlenko<sup>2</sup>, Ya.P. Moiseev<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>1</sup>Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Medical Care, Ulyanovsk, Russia

<sup>3</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>efremov-im@rambler.ru, <sup>3</sup>moiseevlyaha@gmail.com

**Abstract.** *Background.* To evaluate the treatment results of patients with chronic osteomyelitis of the extremity bones, in the treatment complex of which systemic antibacterial therapy was not used. *Materials and methods.* A study was conducted on 23 patients treated at the Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Medical Care. Of these, 12 were men (52.2%), 11 women (47.8%). The average age was 51 (38; 60) years. Postoperative osteomyelitis was diagnosed in 16 (69.6%) patients. Osteomyelitis of the leg bones was diagnosed in 11 (47.8%) patients. 87% (20) were patients with III and IV anatomical types according to the classification of osteomyelitis by Cierny-Mader (1984). The minimum observation period for patients was 12 months from the date of the last operation. When providing care to patients, systemic ABT (parenteral or oral) was not used at the pre- or postoperative stage of treatment. *Results.* As a result of the complex treatment, a positive result was achieved in 20 (87%) patients. There were no fatal cases among sick patients during the observation period. *Conclusions.* The conducted study of the fact of the need for radioactive use of antibiotics, and proves the possibility of treating patients with CO without the use of long-term ABT, which, in turn, does not contradict the principles of treating patients with surgical infection, which is a radical sanitation of the source of infection.

**Keywords:** chronic osteomyelitis, antibacterial therapy, complex treatment

**For citation:** Efremov I.M., Midlenko V.I., Moiseev Ya.P. Complex treatment of patients with surgical infection of the musculoskeletal system. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):41–54. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-5

### Введение

Развитие имплант-ассоциированной инфекции (ИАИ) и хронического остеомиелита (ХО) является тяжелым осложнением у пациентов с патологией опорно-двигательной системы [1–7].

По данным Н. В. Сазоновой и соавторов (2016), частота рецидива ХО в специализированном отделении гнойной остеологии достигает 26,9 % [8]. А. В. Афанасьев (2022) сообщает о частоте рецидивов ХО достигающей 37,1 % [9]. Д. В. Римашевский и соавторы (2021) на основе анализа современных литературных данных об этиопатогенезе ХО пришли к выводу, что процесс излечения ХО на практике является актуальной проблемой [10]. По данным А. М. Ермакова (2023), на основании результатов гистологического исследования при лечении пациентов с острой перипротезной инфекцией (ППИ) после эндопротезирования тазобедренного сустава (ТБС) в 54,5 % случаев, а при лечении хронической ППИ – в 91 % случаев, диагностируется ХО разной степени активности [11].

Таким образом, проблема лечения пациентов с ИАИ, как этиопатогенетически, так и тактически, сопряжена с лечением ХО, что и обуславливает высокую частоту рецидивов инфекции.

Помимо всего сказанного, проблема лечения пациентов с ИАИ и ХО остается актуальной ввиду отсутствия единых подходов к диагностике и лечению пациентов данной группы и алгоритмов взаимодействия врачей разных специальностей (в частности хирурга и травматолога) при оказании медицинской помощи. Так, по данным М. В. Семак (2014), частота рецидива послеоперационного ХО при лечении пациентов в гнойно-септическом отделении многопрофильной больницы достигает 58,7 % [12]. При этом автор указывает, что большинство пациентов по разным причинам не получали необходимую специализированную медицинскую помощь.

Важной проблемой в лечении пациентов с ИАИ и ХО является антибактериальная терапия (АБТ). По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO/EURO:2024-10864-50636-77167), нерациональное применение антибиотиков является одной из главных причин возрастающей антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней в популяции, что, в свою очередь, является одной из наиболее серьезных угроз для жизни человечества<sup>1</sup>.

АБТ является неотъемлемой частью лечения пациентов с инфекцией костей и суставов [1–3, 5–7, 13, 14]. В то же время закономерным следствием применения АБТ является антибиотикорезистентность [15, 16].

Согласно Материалам Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции (2018), минимальный срок АБТ при лечении пациентов с ППИ составляет 6 недель [17]. Однако проблема нежелательных явлений длительной АБТ, особенно у коморбидных пациентов старшей возрастной группы, остается актуальной. По данным метаанализа R. Besal и соавторов (2023), частота побочных и нежелательных реакций от длительной АБТ достигает 45 % [18].

**Цель исследования** – оценить результаты лечения пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей, в комплексе лечения которых не применялась системная антибактериальная терапия.

### Материалы и методы

Проведено исследование 23 пациентов (12 (52,2 %) мужчин и 11 (47,8 %) женщин, средний возраст 51 (38;60) год), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е. М. Чучкалова» г. Ульяновска.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; посттравматический или послеоперационный остеомиелит костей конечностей, отсутствие синдрома системной воспалительной реакции, информированное добровольное согласие пациента на лечение.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет, огнестрельный остеомиелит, острый или хронический гематогенный остеомиелит, остеомиелит костей таза, остеомиелит позвоночника, остеомиелит черепа, остеомиелит ребер и грудины, остеомиелит костей стопы на фоне синдрома диабетической стопы, ППИ, открытые инфицированные переломы костей конечностей, отказ пациента от лечения.

<sup>1</sup> См.: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379689/WHO-EURO-2024-10864-50636-77167-rus.pdf?sequence=1>

Критерии исключения: развитие синдрома системной воспалительной реакции, декомпенсация сопутствующей соматической патологии.

Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев с момента последней проведенной операции.

Первичная конечная точка – положительный результат лечения. Положительным клиническим результатом считали купирование явлений ХО и отсутствие клинических проявлений рецидива спустя 12 месяцев с последней проведенной операции, а также сращение кости, если имелось нарушение ее анатомической целостности. Отрицательным считали результат, при котором не было зафиксировано купирование явлений ХО или наблюдался рецидив в течение 12 месяцев с последней проведенной операции с последующим отказом пациента от продолжения лечения, а также не наступило сращения кости, если имелось нарушение ее анатомической целостности. Если наступила ремиссия ХО, но отсутствовало сращение кости, результат также считали отрицательным. Также, если наступало сращение кости, но не наступила ремиссия ХО, результат рассматривался как негативный.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на лечение. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Диагноз ХО был установлен на основании данных локального статуса, рентгенографии (фистулографии), компьютерной томографии, микробиологического исследования, данных лабораторных анализов.

При лечении пациентов системная АБТ (парентеральная или пероральная) на до- или послеоперационном этапах лечения не применялась. При этом у всех пациентов отсутствовали явления синдрома системной воспалительной реакции, тяжелой анемии, гипопроteinемии, индекс коморбидности Чарлсон не превышал 5, не выявлено декомпенсации сопутствующей соматической патологии, отсутствовали обширные гнойно-некротические поражения тканей конечностей, в том числе обширные дефекты мягких тканей, требующие пластики сложными лоскутами. По данным лабораторных анализов, базовые острофазовые показатели воспаления были либо в пределах нормальных референтных значений, либо незначимо отличались от них.

Основной причиной развития ХО у 16 (69,6 %) пациентов была ранее проведенная операция на опорно-двигательной системе. Из них накостный остеосинтез пластинами различной модификации выполнен 9 (39 %) пациентам, интрамедуллярный остеосинтез штифтами различной модификации – 6 (26 %) пациентам, комбинированный остеосинтез – 1 (4 %) пациенту.

Поражение ХО только 1 сегмента опорно-двигательной системы отмечено среди всех исследуемых пациентов. При этом остеомиелит костей нижних конечностей наблюдался у 17 (74 %), поражение костей голени – у 11 (47,8%) пациентов. У 20 (87 %) пациентов был III или IV анатомический тип согласно классификации остеомиелита по Cierny-Mader (1984).

При анализе возбудителей ХО у 18 (78,3 %) пациентов в качестве микробного возбудителя выявлена монокультура. Основным источником инфекции являлся *St. aureus* (MSSA) – 66,7 % (10 штаммов) от всех выделенных микробных патогенов. У 8 (80 %) выделенных штаммов *St. aureus* (MSSA) определена фагочувствительность, которая составила 100 %. Ни в одном случае среди исследуемых пациентов не было выявлено антибиотикорезистентных штаммов *St. aureus* (MRSA) или *St. epidermidis* (MRSE), а также микробных ассоциаций (табл. 1).

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа
<b>Количество пациентов, <i>n</i></b>	23
<b>Возраст, лет</b>	51
<b>Me (25 %-75 % IQR)</b>	(38; 60)
<b>Пол, <i>n</i> (%)</b>	
Мужской	12 (52,2 %)
Женский	11 (47,8 %)
<b>Локализация, <i>n</i></b>	
Ключица	1
Предплечье	1
Плечо	4
Стопа	3
Голень	11
Бедро	3
<b>Вид остеомиелита, <i>n</i></b>	
Послеоперационный	16 (69,6 %)
Посттравматический	7 (30,4 %)
<b>Возбудитель, <i>n</i></b>	
Монокультура	18 (78,3 %)
Culture-negative	5 (21,7 %)
<b>Анатомическая классификация по Cierny-Mader (1984), <i>n</i></b>	
Type I	3
Type II	-
Type III	11
Type IV	9
ИМТ, Me (25 %-75 % IQR)	24,9 (23,4; 29,3)
<b>Лабораторные анализы до операции</b>	
СРБ, мг/л, Me (25 %-75 % МКИ) до операции	17,34 (6,7; 45,3)
СОЭ, мм/ч, Me (25 %-75 % IQR) до операции	23 (9; 41,5)
Гемоглобин, г/л, Me (25 %-75 % IQR) до операции	126 (117; 128)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, Me (25 %-75 % IQR) до операции	7,2 (5,4; 8,8)
Общий белок, г/л, Me (25 %-75 % IQR) до операции	71 (67,2; 73,6)
Фибриноген, г/л, Me (25 %-75 % IQR) до операции	3,5 (2,2; 4,5)
<b>Характер оперативного лечения, <i>n</i></b>	
Одноэтапное оперативное лечение	17
Этапное оперативное лечение	6
Двухэтапный погружной реостеосинтез	3
Оперативное лечение с использованием ВЧКДО	6
ВЧКДО + NPWT	-
NPWT	1
Медулоскопия	4
Кожная пластика, в том числе АДП	2
Местная АБТ, <i>n</i>	12

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВЧКДО – внеочаговый чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез; NPWT – лечение раны отрицательным давлением; АДП – аутодермопластика.

Дополнительно было проанализировано наличие сопутствующих соматических заболеваний, которые могли затруднять лечение и увеличивать риск рецидива инфекции (рис. 1).

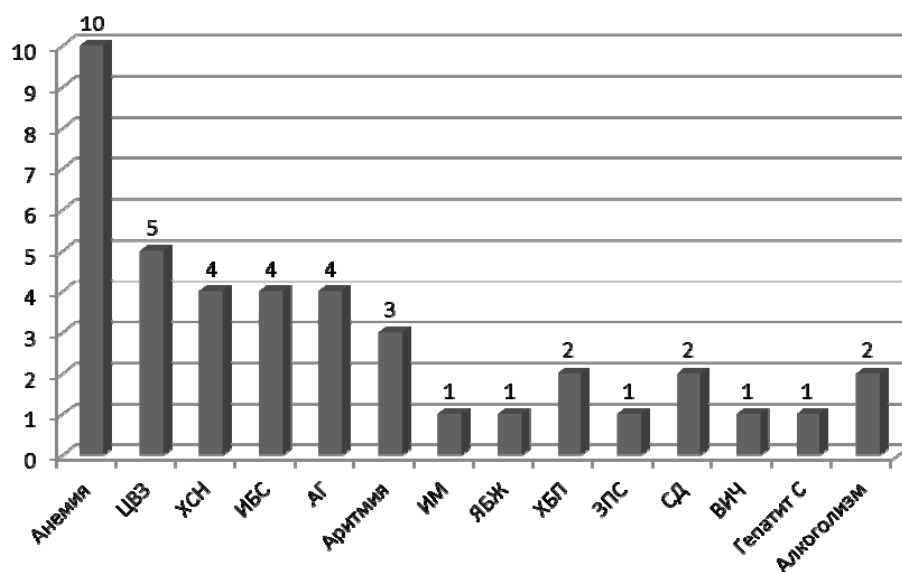


Рис. 1. Сопутствующие соматические заболевания, выявленные у пациентов с ХО

Примечание. ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПС – заболевания периферических артерий, СД – сахарный диабет; Гепатит С – хронический вирусный гепатит С.

С целью оценки активности и тяжести течения ХО, а также решения вопроса об отказе применения системной АБТ, помимо базовых анализов и острофазовых показателей крови, у всех пациентов были проанализированы показатели провоспалительных гематологических индексов как при поступлении, так и в динамике.

У пациентов при поступлении на лечение получены следующие показатели индексов интоксикации: неспецифическая реактивность и активность воспаления превышали норму, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) 1,16 (0,97; 1,62) (норма 0,47), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) 12,2 (6,8; 23,1) (норма  $8,73 \pm 1,26$ ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) 6,04 (3,61; 7,69) (норма  $4,56 \pm 0,37$ ); в пределах нормы находились ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) 0,05 (0,04; 0,07) (норма 0,04–0,08), лейкоцитарный индекс интоксикации В. К. Островского (ЛИИО) 1,19 (0,93; 1,85) (норма  $1,5 \pm 0,5$ ); ниже нормы были индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) 1,25 (1,05; 2,03) (норма  $1,99 \pm 0,15$ ), индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов (ИСНЛ) 1,48 (1,09; 2,14) (норма  $2,47 \pm 0,21$ ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) 6 (4,29; 8,52) (норма  $11,83 \pm 1,31$ ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) 3,4 (2,6; 3,7) (норма  $5,34 \pm 0,59$ ), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ-СОЭ) 0,26 (0,16; 1,3) (норма  $1,87 \pm 0,76$ ) [19]. Средние значения отношения

нейтрофилов к лимфоцитам (индекс NLR) 1,45 (1,18; 2,03), отношения нейтрофилов к моноцитам (индекс MLR) 0,29 (0,27; 0,33) не превышали представленные в научной литературе пороговые популяционные значения [20, 21].

Метод оперативного лечения в каждом конкретном случае при лечении пациентов выбирался нами с учетом анатомической классификации Cierny-Mader (1984), характера и объема поражения мягких тканей, степени активности воспалительного процесса, показателя индекса коморбидности Чарлсона, а также показателей базовых острофазовых маркеров крови и провоспалительных гематологических индексов. У 17 (74 %) пациентов проведено одноэтапное оперативное лечение.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов StatSoft Statistica v.10.0.1011.6 (StatSoft, Inc, США). Характер распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk’s W-test). Данные представлены как Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 процентиль – 75 процентиль (при распределении, отличном от нормального).

### Результаты

В результате проведенного комплексного лечения положительный клинический результат достигнут у 20 (87 %) пациентов.

Рецидив ХО в ранний послеоперационный период выявлен у двух пациентов (8,7 %). После проведения повторной санации удалось купировать явления инфекции с минимальным сроком наблюдения 12 месяцев. Данные случаи расценены как положительный клинический результат. Во время повторного лечения системная АБТ также не применялась.

Рецидив спустя 12 месяцев с последней проведенной операции выявлен в 2 (8,7 %) случаях. В одном случае рецидив был купирован консервативно. Пациент не обращался за медицинской помощью и сообщил данную информацию при телефонном опросе. Во втором случае потребовалась повторная санация очага инфекции, после которой отмечена стойкая ремиссия остеомиелита.

**Клинический пример.** Пациент М., 50 лет, поступил в клинику с диагнозом «Хронический послеоперационный остеомиелит правой большеберцовой кости, свищевая форма». Согласно анатомической классификации остеомиелита по Cierny-Mader данный случай расценен как III тип, физиологический класс A (L).

**Ортопедический статус.** Пальпация правой голени и области голеностопного сустава болезненная. По медиальной поверхности голени имеются несколько свищей с серозно-гнойным отделяемым. Гипертермия и гипертермия кожи в области голени. Активные и пассивные движения в правом голеностопном суставе и суставах стопы ограничены, болезненные. Сосудистых и неврологических расстройств не выявлено. Отмечаются выраженные локальные трофические изменения кожи в области послеоперационного рубца.

**Бактериологическое исследование.** При микробиологическом исследовании выделен *Staphylococcus aureus* (MSSA).

**Рентгенологические данные.** По рентгенографии (рис. 2) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлен срастающийся многооскольчатый перелом дистального отдела большеберцовой кости, фиксированный пластиной; очаг деструкции костной ткани под пластиной.



Рис. 2. Рентгенограммы правой голени в двух проекциях (а); внешний вид конечности (б)

*Лабораторные анализы при поступлении.* СРБ – 13,5 мг/л; Лейкоциты –  $8,4 \times 10^9$ /л; СОЭ – 4 мм/час; Гемоглобин – 150 г/л; Эритроциты –  $5,15 \times 10^{12}$ /л; общий белок – 68,3 г/л.

*Провоспалительные индексы на момент госпитализации:* ЛИВ = 0,29; ЛИИ = 1,53; ЯИИ = 0,05; ЛИИО = 1,45; ИСЛК = 1,45; ИЛСОЭ = 2,1; ИЛГ = 5,34; ИСНЛ = 1,87; ИСНМ = 6,44; ИСЛМ = 3,44; NLR = 1,87; MLR = 0,29.

Учитывая обширный очаг деструкции большеберцовой кости, изменения в данных провоспалительных индексах, выраженные трофические изменения кожи, отсутствие полноценного сращения перелома, было принято решение об этапном лечении техникой Masquelet. I этап – радикальный дебридмент с удалением имплантата. Сформировавшаяся постостеомиелитическая полость заполнена полимерной композицией костного цемента Synicem1® (Synimed, France), импрегнированного антибактериальными препаратами (порошок Ванкомицина гидрохлорид 4000 мг + 10 мл раствора «Секстафаг»®) (рис. 3). Через отдельное перфорационное окно в кости был дренирован медуллярный канал большеберцовой кости. Через контрапертуру установлен дренаж по Редону над «цементной пломбой». Дополнительно была применена вакуум-терапия раны в качестве кожного дренирования (рис. 4,а).

Системная АБТ не проводилась. С целью покоя на период ожидания II этапа была наложена гипсовая повязка. При осмотре через 4 недели: послеоперационная рана зажила, внешних признаков рецидива остеомиелита не отмечалось (рис. 4,б). Через 2,5 месяца выполнен II этап лечения. Удалена «цементная пломба» (рис. 5), полость заполнена аутокостью (рис. 6,а), взятой из медуллярного канала большеберцовой кости, а также коллагеновой губкой (рис. 6,б) и порошком антибиотика Ванкомицина гидрохлорид 2000 мг (рис. 6,в). Рана ушита без установки дренажа. Системная АБТ не проводилась.

В результате лечения достигнуто восстановление постостеомиелитического дефекта и полная консолидация большеберцовой кости с сохранением



опорной функциональной конечности. Срок наблюдения составил 48 месяцев, отмечена стойкая ремиссия ХО.



Рис. 3. Интраоперационные фото I этапа лечения



Рис. 4. Внешний вид конечности на этапе лечения (а);  
внешний вид конечности через 4 недели после I этапа лечения (б)

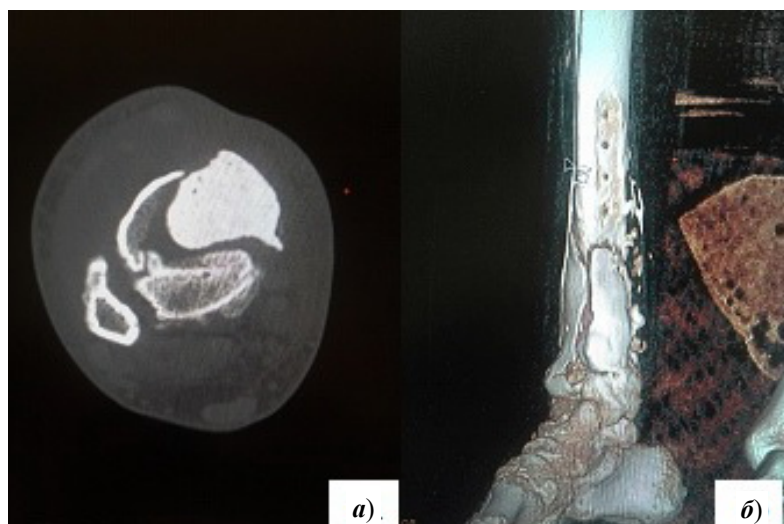


Рис. 5. МСКТ правой голени перед II этапом лечения – осевой срез (а); МСКТ правой голени перед II этапом лечения – 3D-реконструкция (б)

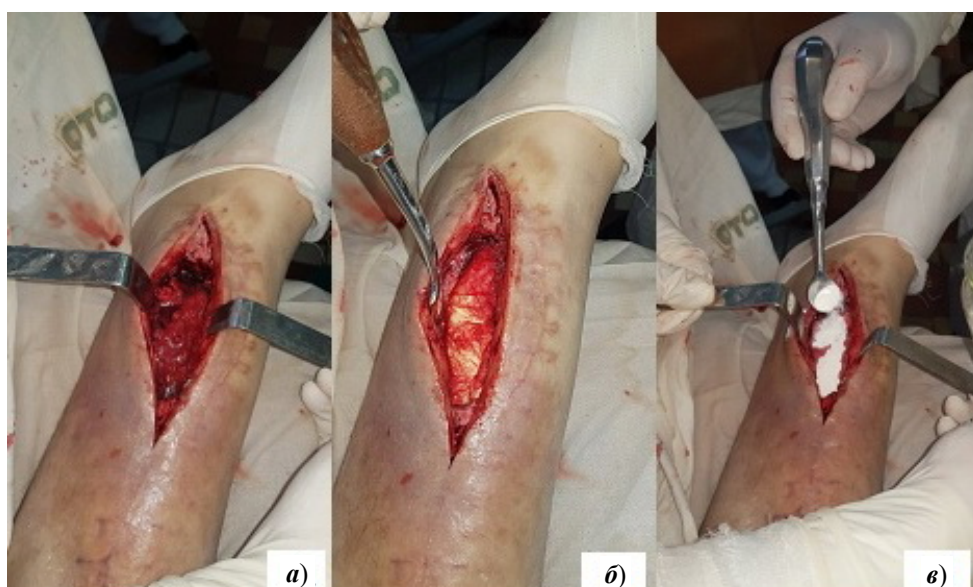


Рис. 6. Интраоперационные фото II этапа лечения

### Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям «Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами» (2024) «...пациентам с ИАИ в большинстве случаев при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение комбинированной длительной (не менее 6 недель) большедозной антибактериальной терапии для усиления антимикробного эффекта, активности в отношении микробных биопленок и внутриклеточно расположенных возбудителей»<sup>1</sup>. Также указывается на использование местной АБТ при лечении пациентов с ИАИ.

<sup>1</sup> См.: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/844\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/844_1)

В то же время имеются юридические противоречия применению АБТ при лечении пациентов с инфекцией костей и суставов. В настоящее время некоторые антибиотики, рекомендуемые зарубежными и отечественными экспертами для длительного парентерального и перорального приема при лечении ИАИ и ХО, не зарегистрированы для применения в Российской Федерации. Кроме того, существуют антибактериальные препараты, включенные в схемы лечения ИАИ и ХО, которые не имеют показаний не только для лечения пациентов с инфекцией костей и суставов, но и для местного применения, например в составе костного цемента. Таким образом, рекомендуемые схемы лечения пациентов с ИАИ и ХО имеют характер off-label (применения вне показаний согласно официальной инструкции к препарату).

**Ограничение исследования.** Проведенное нами исследование является пилотным и имеет ряд ограничений: одноцентровое исследование, малая выборка пациентов, отсутствие группы сравнения.

### Заключение

Проведенное исследование подтверждает факт необходимости рационального применения антибиотиков и демонстрирует возможность лечения пациентов с ХО без применения длительной АБТ, что не противоречит принципам лечения пациентов с хирургической инфекцией, основой которого является радикальная санация очага инфекции.

### Список литературы

1. Trampuz A., Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices // *Injury*. 2006. Vol. 37. Suppl. 2. P. 59–66. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.010
2. Metsemakers W. J., Morgenstern M., McNally M. A. [et al.]. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group // *Injury*. 2018. Vol. 49. P. 505–510. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
3. Steinmetz S., Wernly D., Moerenhout K. [et al.]. Infection after fracture fixation // *EFORT Open Rev*. 2019. Vol. 4, № 7. P. 468–475. doi: 10.1302/2058-5241.4.180093
4. Миронов С. П., Цискарашвили А. В., Горбатюк Д. С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // *Гений ортопедии*. 2019. Т. 25, № 4. С. 610–621. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621
5. Foster A. L., Moriarty T. F., Trampuz A. [et al.]. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020. Vol. 18, № 4. P. 307–321. doi: 10.1080/14787210.2020.1729740
6. Govaert G. A. M., Kuehl R., Atkins B. L. [et al.]. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations // *J Orthop Trauma*. 2020. Vol. 34, № 1. P. 8–17. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
7. Metsemakers W. J., Fragomen A. T., Moriarty T. F. [et al.]. Fracture-Related Infection (FRI) consensus group. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection // *J Orthop Trauma*. 2020. Vol. 34, № 1. P. 18–29. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
8. Сазонова Н. В., Ширяева Е. В., Леончук Д. С. [и др.]. Экономический анализ лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом плеча методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2016. Т. 175, № 3. С. 94–99. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-94-99

9. Афанасьев А. В. Дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных хроническим остеомиелитом с полостным дефектом длинных трубчатых костей : дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2022. 184 с.
10. Римащевский Д. В., Ахтямов И. Ф., Федulichев П. Н. [и др.]. Патогенетические особенности лечения хронического // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 5. С. 628–635. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635
11. Ермаков А. М. Диагностика и лечение больных с инфекционными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава : дис. ... д-ра мед. наук. Курган, 2023. 219 с.
12. Семак М. В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита в условиях гнойно-септического отделения многопрофильного стационара и пути их решения : дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. 134 с.
13. Божкова С. А., Тихилов Р. М., Краснова М. В. [и др.]. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 19, № 4. С. 5–15. doi: 10.21823/2311-2905-2013--4-5-15
14. Depuyere M., Kuehl R., Metsemakers W. J. [et al.]. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus from an International Expert Group // J Orthop Trauma. 2020. Vol. 34, № 1. P. 30–41. doi: 10.1097/BOT.0000000000001626
15. Божкова С. А., Касимова А. Р., Тихилов Р. М. [и др.]. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 4. С. 20–31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
16. Кузьмина А. В., Поливанов В. А., Асеецкая И. Л. [и др.]. Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 2. С. 93–103.
17. Parvizi J., Gehrke T. Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. Brooklandville, Maryland, 2018. doi: 10.1002/jor.24293
18. Besal R., Adamić P., Beović B. [et al.]. Systemic Antimicrobial Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults: A Narrative Review // Antibiotics (Basel). 2023. Vol. 12, № 6. P. 944. doi: 10.3390/antibiotics12060944
19. Овсянникова Т. В. Особенности нарушения гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекции лимфогенными технологиями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007. 37 с.
20. Fest J., Ruiter R., Ikram M. A. [et al.]. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: A population-based prospective cohort study // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. P. 10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w
21. Serban D., Papanas N., Dascalu A. M. [et al.]. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets // Int J Low Extrem Wounds. 2021. doi: 10.1177/15347346211057742

## References

1. Trampuz A., Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006;37(Suppl.2):59–66. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.010
2. Metsemakers W.J., Morgenstern M., McNally M.A. et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49:505–510. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
3. Steinmetz S., Wernly D., Moerenhout K. et al. Infection after fracture fixation. *EFORT Open Rev*. 2019;4(7):468–475. doi: 10.1302/2058-5241.4.180093

4. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatyuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (literature review). *Geniy ortopedii = Orthopedic genius*. 2019;25(4):610–621. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621
5. Foster A.L., Moriarty T.F., Trampuz A. et al. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(4):307–321. doi: 10.1080/14787210.2020.1729740
6. Govaert G.A.M., Kuehl R., Atkins B.L. et al. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1): 8–17. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
7. Metsemakers W.J., Fragomen A.T., Moriarty T.F. et al. Fracture-Related Infection (FRI) consensus group. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):18–29. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
8. Sazonova N.V., Shiryayeva E.V., Leonchuk D.S. et al. Economic analysis of the treatment of patients with chronic post-traumatic osteomyelitis of the shoulder using transosseous osteosynthesis with the Ilizarov apparatus. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I.I. Grekov*. 2016;175(3):94–99. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-94-99
9. Afanas'ev A.V. *A differentiated approach to the choice of treatment tactics for patients with chronic osteomyelitis with a cystic defect of long tubular bones*. PhD dissertation. Saint Petersburg, 2022:184. (In Russ.)
10. Rimashevskiy D.V., Akhtyamov I.F., Fedulichev P.N. et al. Pathogenetic features of treatment of chronic. *Geniy ortopedii = Orthopedic genius*. 2021;27(5):628–635. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635
11. Ermakov A.M. *Diagnosis and treatment of patients with infectious complications after hip arthroplasty*. DSc dissertation. Kurgan, 2023:219. (In Russ.)
12. Semak M.V. *Issues of treatment of chronic postoperative osteomyelitis in the conditions of purulent-septic department of a multidisciplinary hospital and ways of their solution*. PhD dissertation. Saint Petersburg, 2014:134. (In Russ.)
13. Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Krasnova M.V. et al. Orthopedic implant-associated infection: leading pathogens, local resistance, and recommendations for antibacterial therapy. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and orthopedics in Russia*. 2013;19(4):5–15. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2013--4-5-15
14. Depypere M., Kuehl R., Metsemakers W.J. et al. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus from an International Expert Group. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):30–41. doi: 10.1097/BOT.0000000000001626
15. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M. et al. Unfavorable trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and orthopedics in Russia*. 2018;24(4):20–31. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
16. Kuz'mina A.V., Polivanov V.A., Asetskeya I.L. et al. Medical errors in the use of penicillin antibiotics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016.;18(2):93–103. (In Russ.)
17. Parvizi J., Gehrke T. *Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection*. Brooklandville, Maryland, 2018. doi: 10.1002/jor.24293
18. Besal R., Adamić P., Beović B. et al. Systemic Antimicrobial Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):944. doi: 10.3390/antibiotics12060944
19. Ovsyannikova T.V. *Peculiarities of hemolymphocytosis disorders in the pathogenesis of exacerbation of chronic inflammatory process of pelvic organs in women and their correction by lymphogenic technologies*. DSc abstract. Novosibirsk, 2007:37. (In Russ.)

20. Fest J., Ruiter R., Ikram M.A. et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: A population-based prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2018;8:10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w
21. Serban D., Papanas N., Dascalu A.M. et al. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021. doi: 10.1177/15347346211057742

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Иван Михайлович Ефремов**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет (Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42); врач травматолог-ортопед 4-го травматолого-ортопедического отделения, Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е. М. Чучкалова (Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 28)

E-mail: efremov-im@rambler.ru

##### **Владимир Ильич Мидленко**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет (Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

##### **Яков Петрович Моисеев**

аспирант, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: moiseev1yaha@gmail.com

##### **Ivan M. Efremov**

Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of hospital surgery, anesthesiology, resuscitation, urology, traumatology and orthopedics, Institute of medicine, ecology and physical education, Ulyanovsk State University (42 L'va Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia); traumatologist-orthopedist of the 4<sup>th</sup> department of traumatology and orthopedic, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Medical Care (28 Koryukina street, Ulyanovsk, Russia)

##### **Vladimir I. Midlenko**

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of hospital surgery, anesthesiology, resuscitation, urology, traumatology and orthopedics, Institute of medicine, ecology and physical education, Ulyanovsk State University (42 L'va Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

##### **Yakov P. Moiseev**

Postgraduate student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 12.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 05.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 25.06.2025**



# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

---

## INTERNAL DISEASES

УДК 616.24.001-613-96  
doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-6

### Воздействие электронных курительных устройств на респираторную систему (обзор литературы)

В. В. Васильев<sup>1</sup>, Е. А. Гусев<sup>2</sup>, М. В. Лукьянова<sup>3</sup>, Е. В. Васильев<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>vvv1755@yandex.ru, <sup>2</sup>Gusev.cz@yandex.ru,

<sup>3</sup>mavlu2002@gmail.com, <sup>4</sup>vostok.2023@bk.ru

**Аннотация.** Проведен анализ эпидемиологических данных распространенности курения электронных сигарет и вейпов (ЭСИВ) и современных научных исследований по вейп-ассоциированным поражениям респираторной системы. Основными потребителями ЭСИВ в России являются подростки – около 90 %, взрослые – менее 10 %. По данным различных источников, не менее 30 % опрошенных подростков пробовали или курят ЭСИВ регулярно. Распространенность потребления электронных сигарет и электронных средств нагревания табака среди подростков и молодежи начинает приобретать эпидемический характер. Отсутствие в предыдущие годы цельной системы защиты подрастающего поколения от потребления ЭСИВ способствовало тому, что в этой среде сформировалось устойчивое мнение, что вейперство является безопасной альтернативой курению обычных сигарет. Между тем результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют, что курение ЭСИВ может запустить процесс разрушения легочной ткани и снизить защитную функцию организма. Регулярное вдыхание аэрозоля провоцирует у вейперов развитие острых и хронических заболеваний легких, в том числе вейп-ассоциированное поражение легких (ПЛАВЭС, или EVALI), внесенное в международную классификацию болезней. Патологически ПЛАВЭС представлен острым воспалительным процессом в легочной ткани, характерным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны с нарушением газообмена, с дисфункцией эндотелиальных и эпителиальных барьеров, с повышением проницаемости сосудистого русла и вовлечением лейкоцитарных клеток с высвобождением провоспалительных медиаторов. В настоящее время, по данным зарубежных публикаций, летальность госпитализированных пациентов от EVALI доходит до 2,4 %, что, несомненно, повышает актуальность исследований, посвященных проблеме потребления электронных курительных устройств и их влияния на респираторную систему.

**Ключевые слова:** электронные курительные устройства, ПЛАВЭС, подростки

**Для цитирования:** Васильев В. В., Гусев Е. А., Лукьянова М. В., Васильев Е. В. Воздействие электронных курительных устройств на респираторную систему (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 55–69. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-6

## The impact of electronic smoking devices on the respiratory system (literature review)

V.V. Vasilyev<sup>1</sup>, E.A. Gusev<sup>2</sup>, M.V. Luk'yanova<sup>3</sup>, E.V. Vasilyev<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>vvv1755@yandex.ru, <sup>2</sup>Gusev.cz@yandex.ru,

<sup>3</sup>mavlu2002@gmail.com, <sup>4</sup>vostok.2023@bk.ru

**Abstract.** The review analyzes epidemiological data on the prevalence of smoking electronic cigarettes (EC), vapes (V) and modern scientific research on vaping-associated respiratory system damage. The main consumers of EC and V in Russia are teenagers – about 90 %, adults – less than 10 %. According to various sources, at least 30 % of the surveyed teenagers have tried or smoke EC and V regularly. The prevalence of EC and electronic tobacco heating devices consumption among teenagers and young people is beginning to acquire an epidemic character. The absence in previous years of a comprehensive system for protecting the younger generation from EC and V consumption contributed to the formation of a persistent opinion in this environment that vaping is a safe alternative to smoking regular cigarettes. Meanwhile, the results of numerous foreign and domestic studies indicate that smoking EC and V can trigger the process of destruction of lung tissue and reduce the protective function of the organ. Regular inhalation of aerosol provokes the development of acute and chronic lung diseases in vapers, including “vape-associated lung injury” EVALI, included in the international classification of diseases. Pathologically, EVALI, is represented by an acute inflammatory process in the lung tissue, characteristic damage to the alveolar-capillary membrane with impaired gas exchange, with dysfunction of the endothelial and epithelial barriers, with increased permeability of the vascular bed and the involvement of leukocyte cells with the release of proinflammatory mediators. Currently, according to foreign publications, the mortality rate of hospitalized patients from EVALI reaches 2.4 %, which undoubtedly increases the relevance of research on the problem of consumption of electronic smoking devices and their impact on the respiratory system.

**Keywords:** electronic smoking devices, EVALI, teenagers

**For citation:** Vasilyev V.V., Gusev E.A., Luk'yanova M.V., Vasilyev E.V. The impact of electronic smoking devices on the respiratory system (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(3):55–69. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-6

### Введение

Электронные средства доставки никотина (ЭСДН) – электронные сигареты (ЭС), в которых табак заменяется никотинсодержащей ароматизированной жидкостью, и электронные средства нагревания табака (ЭСНТ) – вейпы, частично вытесняют курение обычных сигарет. Всероссийский центр изучения общественного мнения приводит данные опроса 2023 г., согласно которому около 23 % россиян курят традиционные сигареты, а 6 % используют ЭСДН. Основными потребителями ЭС и ЭСНТ являются подростки – около 90 %, взрослые – менее 10 %. Среди взрослых ЭС в основном употребляют люди в возрасте 25–35 лет, а после 35-летнего возраста распространенность курения электронных сигарет резко снижается. После появления в 2011 г. на российском рынке вейпов число подростков, которые употребляют никотинсодержащую продукцию, увеличилось в 10 раз. По данным опроса, в 2023 г. 35 % опрошенных подростков пробовали или курят электронные сигареты и вейпы (ЭСиВ) регулярно [1].



Вейпинг (парение) – это процесс генерации густого высокодисперсного аэрозоля, когда при нагревании смеси в картридже устройства выделяются продукты окисления и распада. Устройства ЭС претерпели значительные изменения, предлагая потребителю множество ароматических смесей как с содержанием никотина, так и без него. В настоящее время насчитывается более 8 тыс. вариаций вкусовых добавок для ЭСДТ, содержащие в себе тысячи химических соединений [2, 3]. Все поколения ЭСВ имеют схожие конфигурации, они состоят из атомайзера (испарителя), аккумулятора, картриджа с жидкостью и мундштука. Под действием электрического тока происходит нагрев и превращение жидкости в аэрозоль, который человек затем вдыхает. Интенсивность образования токсичных агентов напрямую зависит от мощности устройств, температуры, материала компонентов устройства, но в большей степени от состава курительных жидкостей [4].

Многие пользователи считают вейп безопасной альтернативой курению обычных сигарет [5]. Благодаря удачному маркетингу сформировалось устойчивое заблуждение, что ЭСВ менее вредны, чем табачная продукция. Наиболее частой причиной курения вейпов подростки называли пример друзей и моду – во многих странах распространенность курения ЭСВ подростками приняла эпидемические масштабы.

Исследования *in vitro* продемонстрировали дозозависимое снижение жизнеспособности нормальных клеток бронхиального эпителия человека после воздействия пара от электронных вейп-устройств. Краткосрочные и среднесрочные исследования показывают, что наиболее серьезным и часто сообщаемым побочным эффектом является повреждение легких, вызванное парами [5, 6].

**Цель исследования** – анализ научных публикаций о негативном влиянии современных ЭСВ на респираторную систему.

### **Материалы и методы исследования**

Проанализированы печатные работы, опубликованные в он-лайн ресурсах eLIBRARY, Академия Google, КиберЛенинка, PubMed Central и других за последнее десятилетие по запросу: «негативное влияние использования электронных сигарет и вейпов на респираторную систему, включая легкие».

### **Результаты и обсуждение**

Первые случаи поражения легких у вейперов зафиксированы еще в 2012 г. Они характеризовались разнообразной клинической картиной и рассматривались в рамках таких заболеваний легких, как острая эозинофильная, интерстициальная организирующаяся пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), гиперчувствительный пневмонит и неспецифические гранулематозы [7–10].

К 2019 г. в США зарегистрировано 142 случая поражений легких, опосредованных использованием ЭСВ. За 7 месяцев 2019–2020 г. госпитализированы 2800 вейперов, большинство пациентов в возрасте от 18 до 24 лет), при этом 2,4 % госпитализированных случаев закончились летальным исходом [2, 11]. В международную классификацию болезней (МКБ-10) была внесена новая нозология EVALI (e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury), обозначающая заболевание легких, ассоциированное с вейпингом и

электронными сигаретами, «болезнь вейперов», «вейп-ассоциированное поражение легких» (в русскоязычной литературе предлагается использовать термин ПЛАВЭС) [12]. С точки зрения патофизиологии, ПЛАВЭС – это неинфекционный воспалительный пневмонит с острым или подострым течением, вызванный ингаляцией агрессивных химических веществ, и ответно-воспалительной иммунной реакцией легочной паренхимы на повреждение [13].

Жидкости для ЭСВ имеют сложный химический состав, в котором большинство веществ не идентифицировано. К базовым компонентам относятся растворитель пропиленгликоль (1,2-пропандиолом), растительный глицерин (пропан-1,2,3-триол), множественные ароматизаторы, синтетический никотин. Известно, что при нагревании пропиленгликоль и глицерин способны образовывать высокотоксичные соединения формальдегида, ацетальдегида, которые являются вероятными канцерогенами. Химические реакции пиролиза и пиросинтеза могут образовывать акролеин, ацетон, множественные летучие органические и фенольные соединения бензола, толуола, акролеина, глиоксаля, оксида пропилена, N-нитрозаминов. Акролеин раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, а также обладает мутагенным свойством; формальдегид оказывает негативное влияние на центральную нервную систему [14]. Помимо этого, нагревательные элементы и камеры устройств ЭС состоят из сплавов тяжелых металлов, которые в процессе температурного воздействия способны проникать в аэрозоль и попадать в организм пользователя [15–17]. Ароматизаторы коричный альдегид, диацетил, ацетилпропионил, бензальдегид связаны с процессом воспаления в легочной ткани, развитием бронхоспазма и облитерирующего бронхиолита [18]. В результате исследования 51 марки электронных сигарет в 39 обнаружено содержание диацетила, который способен снижать частоту биения ресничек эпителия бронхов из-за снижения выработки натриевой аденозинтрифосфорной кислоты и нарушения регуляции митохондрий [19–21]. В целом аэрозоль ЭС вызывает окислительный стресс и воспалительную реакцию респираторного эпителия, гибель эпителиальных клеток нарушает работу иммунной системы [22–24].

Витамин Е является компонентом, входящим в состав сурфактанта, поддерживающего поверхностное натяжение здоровых альвеол. Ацетат витамина Е, являющийся синтетическим эфиром токоферола, выполняет функцию загустителя в курительных смесях. Многие авторы предполагают, что повышение концентрации ацетата витамина Е может влиять на структуру и распределение сурфактанта, что способно нарушать физиологическую роль сурфактанта. При нагревании ацетат витамина Е образует токсичное соединение – газ кетен, который является высокотоксичным раздражителем легочной ткани и может приводить к развитию аллергических реакций, а также обострению заболеваний у людей с хронической патологией респираторного тракта [25–28]. Ацетат витамина Е был обнаружен в образцах жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже у лиц, использующих ЭСДН/ЭСДПН [29, 30].

Респираторный эпителий является барьерной защитой на пути в легочные ткани. Токсичные агенты ЭСДН нарушают целостность эпителиального барьера, вызывая нейтрофилию, воспалительные процессы, отек тканей, снижение выработки сурфактанта с повреждением и гибелью клеток [31, 32].

Патологически ПЛАВЭС представлен острым воспалительным процессом в легочной ткани, характеризующимся повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, нарушением газообмена, дисфункцией эндотелиальных и эпителиальных барьеров, повышением проницаемости сосудистого русла и вовлечением лейкоцитарных клеток и высвобождением провоспалительных медиаторов [3, 4].

Пары ЭСДН, воздействуя на комплекс эпителиальных, иммунных клеток дыхательных путей, вызывают секрецию провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL): IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, а также фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [33–35]. Анализ мокроты курильщиков ЭС и ЭСНТ выявил повышение содержания белков нейтрофильных гранул: нейтрофильной эластазы, протеиназы-3, азуроцидина-1, миелопероксидазы и повышение экспрессии чувствительных маркеров активации и дегрануляции нейтрофилов CD11b и CD66b [35, 36]. Также альдегидные соединения способствуют накоплению в клетках 4-гидроксиноненала (4-HNE), который способен вызывать дисфункцию митохондрий, инактивацию белков [37–39].

Активация сигнальных путей NF-kB (транскрипционный фактор) и MAPK/ERK (митоген-активируемая протеинкиназа) аэрозолями ЭСДН может спровоцировать экспрессию муцинов mucin-5AC – компонента слизи, выстилающей поверхность эпителия, что связывают с нарушением функционирования легких [40]. Отдельно отметим, что фактор NF-kB контролирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточный цикл и апоптоз, нарушения фактора NF-kB связывают с воспалением и аутоиммунными состояниями [41]. В проведенном исследовании на бронхиальном эпителии *in vivo* на овцах продемонстрировано, что аэрозоль, состоящий полностью из пропиленгликоля, повышает концентрацию слизи [42].

Воспалительная реакция является естественной и физиологичной для гомеостаза организма, если активация факторов становится длительной, возникающая хронизация процесса способна провоцировать связанные с ней состояния канцерогенеза и аутоиммунного повреждения тканей [43].

При окислительном стрессе происходят нарушения баланса синтеза и утилизации активных форм кислорода, которые являются высокореактивными соединениями и при воздействии табачного дыма и паров ЭСДН на организм провоцируют воспалительные реакции с повреждением клеточных структур легочной ткани, а также способны вызывать окислительный стресс в сосудистом русле, связанный с изоформой NOX2 ферментного комплекса фагоцитарной НАДФН-оксидазы [34, 44].

Аddituctы ДНК, являющиеся продуктом ковалентного связывания молекул с сегментом ДНК, используются в качестве биомаркеров повреждений, возникающих под действием метаболитов и канцерогенного фона. Подобные изменения ведут к мутационным трансформациям и перестройке ДНК. Метаболизм никотина образует канцерогенные соединения, такие как нитрозамин-кетон (NNK) и N-нитрозонорникотин (NNN) с появлением аддуктов [45]. Причем в слюне пользователей ЭСВ обнаружено содержание NNN, концентрация которых может быть аналогичной в слюне традиционных курильщиков [46].

Заявлено, что курение табака увеличивает вероятность мутаций на клетку приблизительно в 3 раза в сравнении с некурящими [47]. В ходе ис-

следования *in vitro* выявлена трансформация бронхиального эпителия после воздействия аэрозолей ЭСiВ, что ведет к онкологическим проявлениям [48].

Клиническая картина ПЛАВЭС состоит из системного воспалительного ответа, респираторных нарушений, желудочно-кишечных проявлений. Важным клиническим наблюдением у пациентов с ПЛАВЭС является картина симптомов, схожая с пневмонией. К общим симптомам относятся повышенная утомляемость, озноб, лихорадка, головная боль, повышенное потоотделение. Частыми респираторными проявлениями становятся приступы кашля, ощущение нехватки воздуха, одышка, тахипноэ, тахикардия, боль в груди, диффузные хрипы, свистящие хрипы, включение в работу вспомогательной мускулатуры [49, 50]. К желудочно-кишечным проявлениям относят боли разной локализации, тошноту, рвоту, диарею, возникающие как отдельно, так и вместе с респираторными признаками. N. Y Tituana и соавторы [2] демонстрируют возможные изменения основных и лабораторных показателей организма (табл. 1 и 2).

Таблица 1  
Основные показатели при ПЛАВЭС [2, 50, 53–55]

Показатель	Значения	Норма
Температура тела, °C	$\geq 38$	36,5–37,5
Тахипноэ, частота дыхательных движений в 1 мин	$> 20$	12–20
Тахикардия, частота сердечных сокращений в 1 мин	$> 100$	50–90
Артериальное давление, мм рт.ст.	$> 120/80$	120/80
Насыщение тканей кислородом	$< 95 \%$	$> 95–100 \%$

Таблица 2  
Лабораторные данные при ПЛАВЭС [2, 50, 54, 55]

Показатель	Значения	Норма
Лейкоциты	$> 11\,000$ кт/мм <sup>3</sup> с	$4,00–10,00 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	$> 60 \%$	45–70 %
Скорость оседания эритроцитов	$> 30$ мм/ч	2–15 мм/ч
С-реактивный белок	$> 10$ мг/л	0–5 мг/л
Прокальцитонин	$> 0,07$ нг/мл	0–0,064 нг/мл
Лактатдегидрогеназа	$> 280$ Ед/л	135 до 225 Ед/л
Pro BNP (Brain Natriuretic Peptide)	$> 125$ пг/мл	0–125 пг/мл
Респираторный алкалоз	$\text{pH} \geq 7,45$	$\text{pH} 7,35–7,45$
$\text{PaCO}_2$	$< 35$ мм рт.ст.	32–48 мм рт.ст.

По результатам рентгенографии у 94 % пациентов наблюдаются неспецифические двусторонние затемнения или инфильтраты [51]. В серии исследований по компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены двусторонние диффузные и базиллярные помутнения в виде матового стекла с сохранением субплеврального слоя, утолщение междольковых перегородок легких, двусторонние консолидации паренхимы, двусторонние плевральные выпоты, пневмомедиастинум, лимфаденопатии, отечные явления легких, эмфиземы, фиброзные изменения и признаки «перевернутого ореола» [2, 51, 52].

К ПЛАВЭС относят воспалительные заболевания, поражающие мелкие дыхательные пути и альвеолы: липоидная пневмония, эозинофильная пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение, интерстициальное заболевание легких, связанное с респираторным бронхолитом и гиперчувствительный пневмонит.

Проведенный обзор свидетельствует об однозначном негативном влиянии курения ЭСив на респираторную систему, поэтому необходимы превентивные меры по стабилизации, а в дальнейшем снижению и искоренению вейперства начиная с подростковой среды.

Медицинское сообщество обеспокоено создавшейся ситуацией. Еще в 2020 г. в России был принят федеральный закон, приравнивающий никотинсодержащую продукцию электронных устройств к табачным изделиям, и антитабачные меры, предусмотренные ФЗ № 178-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» стали распространяться на ЭСив [56]. В 2023 г. законодательно введены существенные ограничения и запреты на продажу устройств для потребления никотинсодержащей продукции, в том числе полный запрет продажи вейпов и жидкостей для них (а также без содержания никотина) лицам, не достигшим 18 лет. Принятые меры пресекают популяризацию курения среди несовершеннолетних. Тем не менее без кардинального изменения отношения общества к курению ЭСив добиться успехов в профилактике последствий потребления никотинсодержащей продукции будет невозможно. Только совместными усилиями государства и общества возможен перелом в решении проблемы курения табака, ЭСив.

### Заключение

ЭСДН несут угрозу для состояния дыхательной системы, поскольку способны вызывать острую воспалительную реакцию с развитием фиброзных изменений. Многочисленные компоненты ЭСДН способствуют накоплению в организме канцерогенных соединений, формируют высокие риски развития непредсказуемого прогноза. Клиническая картина ПЛАВЭС (EVALI) и пневмонии схожи, однако на фоне постановки диагноза пневмонии не берется во внимание употребление пациентом ЭСДН и не выделяются легочные заболевания, вызванные высокотоксическим фоном. В силу разнообразия клинических проявлений болезни необходимо рассматривать ПЛАВЭС как диагноз исключения. Превентивные меры по снижению распространенности курения ЭСДН, особенно среди подростков, требуют объединения усилий государства и общества.

### Список литературы

1. Немова О. А., Водолагин М. В., Гамбарян М. Г. [и др.]. Анализ факторов, связанных с потреблением электронных сигарет населением в возрасте 18–35 лет // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, № 3. С. 32–38. doi: 10.17116/profmed20242703132
2. Tituana N. Y., Clavijo C. G., Espinoza E. F., Tituana V. A. E-cigarette use-associated lung injury (EVALI) // Pneumology. 2024. Vol. 78, № 1. P. 58–69. doi: 10.1055/a-2161-0105
3. Park Jin-Ah., Crotty Alexander L. E., Christiani D. C. Vaping and Lung Inflammation and Injury // Annu Rev Physiol. 2022. Vol. 84. P. 611–629. doi: 10.1146/annurev-physiol-061121-040014

4. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. [et al.]. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 // *Lancet*. 2021. Vol. 397, № 10292. P. 2385–2438. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00684-x
5. Озерская И. В., Малахов А. Б., Седова А. Ю. [и др.]. Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка // *Терапевтический архив*. 2024. Т. 96, № 1. С. 53–57. doi: 10.26442/00403660.2024.01.202561
6. Царькова С. А., Лещенко И. В., Иванова А. И., Липина В. Р., Царева Ж. А. Повреждение легких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI): диагноз исключения // *Пульмонология*. 2025. Т. 35, № 1. С. 110–117. doi: 10.18093/0869-0189-2024-4604
7. Public Health Consequences of E-Cigarettes / eds. D. L. Eaton, L. Y. Kwan, K. Stratton // National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Washington, DC : National Academies Press, 2018.
8. Mull E. S., Erdem G., Nicol K. [et al.]. Eosinophilic pneumonia and lymphadenopathy associated with vaping and tetrahydrocannabinol use // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145, № 4. P. 20193007. doi: 10.1542/peds.2019-3007
9. Collins B. N., Lepore S. J., Winickoff J. P. [et al.]. An office-initiated multilevel intervention for tobacco smoke exposure: a randomized trial // *Pediatrics*. 2018. Vol. 141, № 6. P. 75–86. doi: 10.1542/peds.2018-0894
10. Galiatsatos P., Gomez E., Lin C. T. [et al.]. Secondhand smoke from electronic cigarette resulting in hypersensitivity pneumonitis // *BMJ Case Rep*. 2020. Vol. 13, № 3. P. 233381. doi: 10.1136/bcr-2019-233381
11. Wold L. E., Tarran R., Crotty Alexander L. E. [et al.]. Cardiopulmonary Consequences of Vaping in Adolescents: A Scientific Statement from the American Heart Association // *Circ Res*. 2022. Vol. 131, № 3. P. 70–82. doi: 10.1161/res.0000000000000544
12. Cao D. J., Aldy K., Hsu S. [et al.]. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury // *J Med Toxicol*. 2020. Vol. 16, № 3. P. 295–310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w
13. Chadi N., Vyver E., Bélanger R. E. Protecting children and adolescents against the risks of vaping // *Paediatr Child Health*. 2021. Vol. 26, № 6. P. 358–74. doi: 10.1093/pch/pxab037
14. Карпенко М. А., Овсянников Д. Ю., Фролов П. А. [и др.]. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 4. С. 52–61. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61
15. Sahu R., Shah K., Malviya R. [et al.]. E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential // *Adv. Respir. Med*. 2023. Vol. 91, № 6. P. 516–531. doi: 10.3390/arm91060038
16. Daiber A., Kuntic M., Oelze M. [et al.]. E-cigarette effects on vascular function in animals and humans // *Pflugers Arch*. 2023. Vol. 475, № 7. P. 783–796. doi: 10.1007/s00424-023-02813-z
17. El-Hellani A., El-Hage R., Salman R. [et al.]. Electronic Cigarettes Are Chemical Reactors: Implication to Toxicity // *Chem. Res. Toxicol*. 2020. Vol. 33, № 10. P. 2489–2490. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00412
18. Jenssen B. P., Boykan R. Electronic Cigarettes and Youth in the United States: A Call to Action (at the Local, National and Global Levels) // *Children*. 2019. Vol. 6, № 2. P. 30. doi: 10.3390/children6020030
19. Bernhard D., Messner B. Vaping Versus Smoking: Are Electronic-Cigarettes the Savior? // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2024. Vol. 44, № 5. P. 1012–1015. doi: 10.1161/atvbaha.123.319575

20. Freeman B., Peters M. J., Bittoun R. [et al.]. National Health and Medical Research Council statement on electronic cigarettes: 2022 update // *Med J Aust.* 2024. Vol. 220, № 2. P. 100–106. doi: 10.5694/mja2.52163
21. Winnicka L., Shenoy M. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review // *J Gen Intern Med.* 2020. Vol. 35, № 2. P. 2130–2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2
22. Ciapponi A., Cairolì F., Solioz G. [et al.]. Switching from cigarettes to electronic nicotine delivery system: Rapid Systematic Review and Meta-analysis and economic aspects // *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021. Vol. 38, № 4. P. 537–550. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.7776
23. Clapp P. W., Lavrich K. S., van Heusden C. A. [et al.]. Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019. Vol. 316, № 3. P. 470–86. doi: 10.1152/ajplung.00304.2018
24. Park H. R., O'Sullivan M., Vallarino J. [et al.]. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 1400. doi: 10.1038/s41598-018-37913-9
25. Blount B. C., Karwowski M. P., Shields P. G. [et al.]. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, № 8. P. 697–705. doi: 10.1056/nejmoa1916433
26. Attfield K. R., Chen W., Cummings K. J. [et al.]. Potential of Ethenone (Ketene) to Contribute to Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 202, № 8. P. 1187–1189. doi: 10.1164/rccm.202003-0654le
27. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 144, № 110182. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110182
28. Wu D., O'Shea D. F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117, № 12. P. 6349–6355. doi: 10.1073/pnas.1920925117
29. Krishnasamy V., Hallowell B., Ko J. [et al.]. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. Vol. 69, № 3. P. 90–94. doi: 10.15585/mmwr.mm6903e2
30. Marrocco A., Singh D., Christiani D. [et al.]. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs // *Crit Rev Toxicol.* 2022. Vol. 52, № 3. P. 188–220. doi: 10.1080/10408444.2022.2082918
31. Muthumalage T., Lucas J. H., Wang Q. [et al.]. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarette vape cartridges containing medium-chain triglycerides oil and vitamin E acetate: implications in the pathogenesis of EVALI // *Toxics.* 2020. Vol. 8, № 3. P. 46. doi: 10.3390/toxics8030046
32. Matsumoto S., Fang X., Traber M. G. [et al.]. Dose-dependent pulmonary toxicity of aerosolized vitamin E acetate // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020. Vol. 63, № 6. P. 748–757. doi: 10.1165/rcmb.2020-0209oc
33. Sundar I. K., Javed F., Romanos G. E., Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, № 47. P. 77196–77204. doi: 10.18632/oncotarget.12857
34. Scott A., Lugg S. T., Aldridge K. [et al.]. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages // *Thorax.* 2018. Vol. 73, № 12. P. 1161–1169. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
35. Higham A., Rattray N. J., Dewhurst J. A. [et al.]. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses // *Respir. Res.* 2016. Vol. 17, № 1. P. 56. doi: 10.1186/s12931-016-0368-x

36. Reidel B., Radicioni G., Clapp P. W. [et al.]. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 197, № 4. P. 492–501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590oc
37. Azimi P., Keshavarz Z., Lahaie Luna M. [et al.]. An unrecognized hazard in e-cigarette vapor: preliminary quantification of methylglyoxal formation from propylene glycol in e-cigarettes // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, № 2. P. 385. doi: 10.3390/ijerph18020385
38. Breitzig M., Bhimineni C., Lockey R., Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: A critical target in oxidative stress? // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. Vol. 311, № 4. P. 537–543. doi: 10.1152/ajpcell.00101.2016
39. Xiao M., Zhong H., Xia L. [et al.]. Pathophysiology of mitochondrial lipid oxidation: role of 4-hydroxynonenal (4-HNE) and other bioactive lipids in mitochondria // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. Vol. 111. P. 316–327. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.363
40. Song S. Y., Na H. G., Kwak S. Y. [et al.]. Changes in Mucin Production in Human Airway Epithelial Cells after Exposure to Electronic Cigarette Vapor with or without Nicotine // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 14, № 3. P. 303–311. doi: 10.21053/ceo.2020.01907
41. Auschwitz E., Almeda J., Andl C. D. Mechanisms of E-Cigarette Vape-Induced Epithelial Cell Damage // *Cells.* 2023. Vol. 21, № 21. P. 2552. doi: 10.3390/cells12212552
42. Kim M. D., Chung S., Bauml N. [et al.]. E-cigarette aerosols of propylene glycol impair BK channel activity and parameters of mucociliary function // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2023. Vol. 324, № 4. P. 468–479. doi: 10.1152/ajplung.00157.2022
43. Furman D., Campisi J., Verdin E. [et al.]. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // *Nat. Med.* 2019. Vol. 25, № 12. P. 1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
44. Kuntic M., Oelze M., Steven S. [et al.]. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: Evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2) // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, № 26. P. 2472–2483. doi: 10.1093/eurheartj/ehz772
45. Hwa Yun B., Guo J., Bellamri M., Turesky R. J. DNA adducts: Formation, biological effects, and new biospecimens for mass spectrometric measurements in humans // *Mass Spectrom. Rev.* 2020. Vol. 39, № 1-2. P. 55–82. doi: 10.1002/mas.21570
46. Bustamante G., Ma B., Yakovlev G. [et al.]. Presence of the carcinogen n'-nitrosonornicotine in saliva of e-cigarette users // *Chem. Res. Toxicol.* 2018. Vol. 31, № 8. P. 731–738. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00089
47. Huang Z., Sun S., Lee M. [et al.]. Single-cell analysis of somatic mutations in human bronchial epithelial cells in relation to aging and smoking // *Nat. Genet.* 2022. Vol. 54, № 4. P. 492–498. doi: 10.1038/s41588-022-01035-w
48. Tellez C. S., Grimes M. J., Juri D. E. [et al.]. Flavored e-cigarette product aerosols induce transformation of human bronchial epithelial cells // *Lung Cancer.* 2023. Vol. 179, № 107180. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107180
49. Chaumont M., de Becker B., Zaher W. [et al.]. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, № 1. P. 10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0
50. Layden J. E., Ghinai I., Pray I. [et al.]. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, № 10. P. 903–916. doi: 10.1056/nejmoa1911614
51. Kligerman S., Raptis C., Larsen B. [et al.]. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury



- (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions // *Radiology*. 2020. Vol. 294, № 3. P. 491–505. doi: 10.1148/radiol.2020192585
52. Jonas A. M., Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review // *Chest*. 2020. Vol. 158, № 4. P. 1555–1565. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.085
53. Kligerman S., Kay F., Raptis C. [et al.]. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases // *Chest*. 2021. Vol. 160, № 4. P. 1492–1511. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054
54. Zou R. H., Tiberio P. J., Triantafyllou G. A. [et al.]. Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 201, № 10. P. 1303–1306. doi: 10.1164/rccm.202001-0079le
55. Heinzerling A., Armatas C., Karmarkar E. [et al.]. Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products-California, 2019 // *JAMA Intern Med*. 2020. Vol. 180, № 6. P. 861–869. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0664
56. Федеральный закон от 31.07.2020 № 303-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>

### References

1. Nemova O.A., Vodolagin M.V., Gambaryan M.G. et al. Analysis of factors associated with the consumption of electronic cigarettes by the population aged 18–35 years. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2024;27(3):32–38. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20242703132
2. Tituana N.Y., Clavijo C.G., Espinoza E.F., Tituana V.A. E-cigarette use-associated lung injury (EVALI). *Pneumology*. 2024;78(1):58–69. doi: 10.1055/a-2161-0105
3. Park Jin-Ah., Crotty Alexander L.E., Christiani D.C. Vaping and Lung Inflammation and Injury. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:611–629. doi: 10.1146/annurev-physiol-061121-040014
4. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385–2438. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00684-kh
5. Ozerskaya I.V., Malakhov A.B., Sedova A.Yu. et al. VEIP-associated lung disease in an adolescent. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2024;96(1):53–57. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2024.01.202561
6. Tsar'kova S.A., Leshchenko I.V., Ivanova A.I., Lipina V.R., Tsareva Zh.A. E-cigarette use-associated lung injury (EVALI): a diagnosis of exclusion. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2025;35(1):110–117. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-4604
7. Eaton D.L., Kwan L.Y., Stratton K. (eds.). *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Washington, DC: National Academies Press, 2018.
8. Mull E.S., Erdem G., Nicol K. et al. Eosinophilic pneumonia and lymphadenopathy associated with vaping and tetrahydrocannabinol use. *Pediatrics*. 2020;145(4):20193007. doi: 10.1542/peds.2019-3007
9. Collins B.N., Lepore S.J., Winickoff J.P. et al. An office-initiated multilevel intervention for tobacco smoke exposure: a randomized trial. *Pediatrics*. 2018;141(6):75–86. doi: 10.1542/peds.2018-0894
10. Galiatsatos P., Gomez E., Lin C.T. et al. Secondhand smoke from electronic cigarette resulting in hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(3):233381. doi: 10.1136/bcr-2019-233381

11. Wold L.E., Tarran R., Crotty Alexander L.E. et al. Cardiopulmonary Consequences of Vaping in Adolescents: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Res.* 2022;131(3):70–82. doi: 10.1161/res.0000000000000544
12. Cao D.J., Aldy K., Hsu S. et al. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):295–310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w
13. Chadi N., Vyver E., Bélanger R.E. Protecting children and adolescents against the risks of vaping. *Paediatr Child Health.* 2021;26(6):358–74. doi: 10.1093/pch/pxab037
14. Karpenko M.A., Ovsyannikov D.Yu., Frolov P.A. et al. Vaping and E-Cigarette-Associated Lung Injury. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases.* 2022;100(4):52–61. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61
15. Sahu R., Shah K., Malviyaet R. et al. E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential. *Adv. Respir. Med.* 2023;91(6):516–531. doi: 10.3390/arm91060038
16. Daiber A., Kuntic M., Oelze M. et al. E-cigarette effects on vascular function in animals and humans. *Pflugers Arch.* 2023;475(7):783–796. doi: 10.1007/s00424-023-02813-z
17. El-Hellani A., El-Hage R., Salman R. et al. Electronic Cigarettes Are Chemical Reactors: Implication to Toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2020;33(10):2489–2490. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00412
18. Jenssen B.P., Boykan R. Electronic Cigarettes and Youth in the United States: A Call to Action (at the Local, National and Global Levels). *Children.* 2019;6(2):30. doi: 10.3390/children6020030
19. Bernhard D., Messner B. Vaping Versus Smoking: Are Electronic-Cigarettes the Savior? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2024;44(5):1012–1015. doi: 10.1161/atvbaha.123.319575
20. Freeman B., Peters M.J., Bittoun R. et al. National Health and Medical Research Council statement on electronic cigarettes: 2022 update. *Med J Aust.* 2024;220(2):100–106. doi: 10.5694/mja2.52163
21. Winnicka L., Shenoy M. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: a review. *J Gen Intern Med.* 2020;35(2):2130–2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2
22. Ciapponi A., Cairolì F., Solioz G. et al. Switching from cigarettes to electronic nicotine delivery system: Rapid Systematic Review and Meta-analysis and economic aspects. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(4):537–550. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.7776
23. Clapp P.W., Lavrich K.S., van Heusden C.A. et al. Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019;316(3):470–86. doi: 10.1152/ajplung.00304.2018
24. Park H.R., O'Sullivan M., Vallarino J. et al. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1400. doi: 10.1038/s41598-018-37913-9
25. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G. et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):697–705. doi: 10.1056/nejmoa1916433
26. Attfield K.R., Chen W., Cummings K.J. et al. Potential of Ethenone (Ketene) to Contribute to Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202(8):1187–1189. doi: 10.1164/rccm.202003-0654le
27. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. *Med. Hypotheses.* 2020;144(110182). doi: 10.1016/j.mehy.2020.110182
28. Wu D., O'Shea D.F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(12):6349–6355. doi: 10.1073/pnas.1920925117

29. Krishnasamy V., Hallowell B., Ko J. et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(3):90–94. doi: 10.15585/mmwr.mm6903e2
30. Marrocco A., Singh D., Christiani D. et al. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol.* 2022;52(3):188–220. doi: 10.1080/10408444.2022.2082918
31. Muthumalage T., Lucas J.H., Wang Q. et al. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarette vape cartridges containing medium-chain triglycerides oil and vitamin E acetate: implications in the pathogenesis of EVALI. *Toxics.* 2020;8(3):46. doi: 10.3390/toxics8030046
32. Matsumoto S., Fang X., Traber M.G. et al. Dose-dependent pulmonary toxicity of aerosolized vitamin E acetate. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020;63(6):748–757. doi: 10.1165/rcmb.2020-0209oc
33. Sundar I.K., Javed F., Romanos G.E., Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(47):77196–77204. doi: 10.18632/oncotarget.12857
34. Scott A., Lugg S.T., Aldridge K. et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax.* 2018;73(12):1161–1169. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
35. Higham A., Rattray N.J., Dewhurst J.A. et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir. Res.* 2016;17(1):56. doi: 10.1186/s12931-016-0368-x
36. Reidel B., Radicioni G., Clapp P.W. et al. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197(4):492–501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590oc
37. Azimi P., Keshavarz Z., Lahaie Luna M. et al. An unrecognized hazard in e-cigarette vapor: preliminary quantification of methylglyoxal formation from propylene glycol in e-cigarettes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(2):385. doi: 10.3390/ijerph18020385
38. Breitzig M., Bhimineni C., Lockey R., Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: A critical target in oxidative stress? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;311(4):537–543. doi: 10.1152/ajpcell.00101.2016
39. Xiao M., Zhong H., Xia L. et al. Pathophysiology of mitochondrial lipid oxidation: role of 4-hydroxynonenal (4-HNE) and other bioactive lipids in mitochondria. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;111:316–327. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.363
40. Song S.Y., Na H.G., Kwak S.Y. et al. Changes in Mucin Production in Human Airway Epithelial Cells after Exposure to Electronic Cigarette Vapor with or without Nicotine. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2021;14(3):303–311. doi: 10.21053/ceo.2020.01907
41. Auschwitz E., Almeda J., Andl C.D. Mechanisms of E-Cigarette Vape-Induced Epithelial Cell Damage. *Cells.* 2023;21(21):2552. doi: 10.3390/cells12212552
42. Kim M.D., Chung S., Baumlín N. et al. E-cigarette aerosols of propylene glycol impair BK channel activity and parameters of mucociliary function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2023;324(4):468–479. doi: 10.1152/ajplung.00157.2022
43. Furman D., Campisi J., Verdin E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
44. Kuntic M., Oelze M., Steven S. et al. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: Evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur. Heart J.* 2020;41(26):2472–2483. doi: 10.1093/eurheartj/ehz772
45. Hwa Yun B., Guo J., Bellamri M., Turesky R.J. DNA adducts: Formation, biological effects, and new biospecimens for mass spectrometric measurements in humans. *Mass Spectrom. Rev.* 2020;39(1-2):55–82. doi: 10.1002/mas.21570

46. Bustamante G., Ma B., Yakovlev G. et al. Presence of the carcinogen n'-nitrosonornicotine in saliva of e-cigarette users. *Chem. Res. Toxicol.* 2018;31(8):731–738. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00089
47. Huang Z., Sun S., Lee M. et al. Single-cell analysis of somatic mutations in human bronchial epithelial cells in relation to aging and smoking. *Nat. Genet.* 2022;54(4):492–498. doi: 10.1038/s41588-022-01035-w
48. Tellez C.S., Grimes M.J., Juri D.E. et al. Flavored e-cigarette product aerosols induce transformation of human bronchial epithelial cells. *Lung Cancer.* 2023;179(107180). doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107180
49. Chaumont M., de Becker B., Zaher W. et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0
50. Layden J.E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;382(10):903–916. doi: 10.1056/nejmoa1911614
51. Kligerman S., Raptis C., Larsen B. et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology.* 2020;294(3):491–505. doi: 10.1148/radiol.2020192585
52. Jonas A.M., Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest.* 2020;158(4):1555–1565. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.085
53. Kligerman S., Kay F., Raptis C. et al. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest.* 2021;160(4):1492–1511. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054
54. Zou R.H., Tiberio P.J., Triantafyllou G.A. et al. Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1303–1306. doi: 10.1164/rccm.202001-0079le
55. Heinzerling A., Armatas C., Karmarkar E. et al. Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products-California, 2019. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):861–869. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0664
56. Federal Law of July 31, 2020 No. 303-FZ “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Protecting Citizens’ Health from the Consequences of Consuming Nicotine-Containing Products”. (In Russ.). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Валерий Валентинович Васильев**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры гигиены,  
общественного здоровья  
и здравоохранения, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: vvv1755@yandex.ru

##### **Valeriy V. Vasilyev**

Doctor of medical sciences, associate  
professor, professor of the sub-department  
of hygiene, public health and healthcare,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

##### **Евгений Андреевич Гусев**

студент, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: Gusev.cz@yandex.ru

##### **Evgeniy A. Gusev**

Student, Medical Institute, Penza  
State University (40 Krasnaya street,  
Penza, Russia)

***Марина Владимировна Лукьянова***

кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры терапии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: mavlu2002@gmail.com

***Marina V. Luk'yanova***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, associate professor of the  
sub-department of therapy, Medical  
Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Евгений Валериевич Васильев***

ассистент кафедры гигиены,  
общественного здоровья  
и здравоохранения, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: vostok.2023@bk.ru

***Evgeniy V. Vasilyev***

Assistant of the sub-department of hygiene,  
public health and healthcare, Medical  
Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 16.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 16.06.2025**

УДК 615.252.349.7

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

## **Применение ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении диабетической нефропатии (обзор литературы)**

**К. А. Логинова<sup>1</sup>, О. Н. Сисина<sup>2</sup>, Л. А. Койкова<sup>3</sup>, А. В. Котовский<sup>4</sup>**

<sup>1,2,3,4</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

klogin88@mai.ru

**Аннотация.** Сахарный диабет представляет собой совокупность метаболических aberrаций, возникающих в результате абсолютной или относительной недостаточности секреции инсулина, и характеризуется хронической гипергликемией. Диабетическая нефропатия – распространенное микрососудистое осложнение, связанное с сахарным диабетом, является основным этиологическим фактором терминальной почечной недостаточности, тем самым значительно повышая клиническую смертность. Целью исследования является изучение эмпирических данных о применении ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении сахарного диабета и, в частности, его осложнения – диабетической нефропатии. Анализ публикационного материала проведен за последние 10 лет с использованием ресурсов Pubmed и Российского индекса научного цитирования. Обзор отражает современные результаты исследований роксадустата в отношении диабетической нефропатии. Описаны патофизиологические основы сахарного диабета, которые включают множество патологических механизмов, в частности усиленное образование активных форм кислорода в митохондриях и метаболический дисбаланс. Сигнальный путь факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), играет важную роль в регуляции обоих вышеупомянутых процессов. Роксадустат является активатором фактора, индуцируемого гипоксией-1 $\alpha$ , повышая транскрипционную эффективность индуцируемого гипоксией фактора 1 $\alpha$  за счет ингибирования индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF-PHD). Хотя меры преодоления этих факторов могут замедлить прогрессирование диабетической нефропатии, их недостаточно, чтобы полностью остановить развитие этой болезни. Инновационные фармакотерапевтические подходы, направленные на лечение сахарного диабета, могут преодолеть это ограничение. Ингибиторы индуцируемого гипоксией фермента пролилгидроксилазы оказывают модулирующее влияние на сохранение метаболического гомеостаза в организме в условиях гипоксии, тем самым активируя множество нисходящих сигнальных путей, включая белок-переносчик глюкозы-1 (GLUT1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), лактатдегидрогеназу (LDHA) и др.

**Ключевые слова:** гипергликемия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, роксадустат, индуцируемый гипоксией фактор

**Для цитирования:** Логинова К. А., Сисина О. Н., Койкова Л. А., Котовский А. В. Применение ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении диабетической нефропатии (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 70–83. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

## **Using the prolyl hydroxylase inhibitors in diabetic nephropathy (literature review)**

**K.A. Loginova<sup>1</sup>, O.N. Sisina<sup>2</sup>, L.A. Koikova<sup>3</sup>, A.V. Kotovskiy<sup>4</sup>**

© Логинова К. А., Сисина О. Н., Койкова Л. А., Котовский А. В., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

**Abstract.** Diabetes mellitus is a set of metabolic aberrations resulting from absolute or relative insufficiency of insulin secretion and is characterized by chronic hyperglycemia. Diabetic nephropathy, a common microvascular complication associated with diabetes mellitus, is the main etiologic factor of end-stage renal failure, thereby significantly increasing clinical mortality. The purpose of this study is to examine empirical data on the use of prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of diabetes mellitus and, in particular, its complication, diabetic nephropathy. The analysis of published material was carried out over the past 10 years using Pubmed and Russian Science Citation Index resources. The review reflects the current results of roxadustat studies in relation to diabetic nephropathy, describes the pathophysiological basis of diabetes mellitus, which include many pathological mechanisms, in particular, increased formation of reactive oxygen species in mitochondria and metabolic imbalance. The hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway plays an important role in the regulation of both of these processes. Roxadustat is an activator of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , increasing the transcriptional efficiency of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by inhibiting hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase (HIF-PHD). Although interventions targeting these factors can slow the progression of diabetic nephropathy, they are not sufficient to completely halt the progression of this disease. Innovative pharmacotherapeutic approaches aimed at the treatment of diabetes mellitus can significantly close this gap, compared to traditional risk factor reduction strategies. Inhibitors of the hypoxia-inducible enzyme prolyl hydroxylase have a modulating effect on maintaining metabolic homeostasis in the body under hypoxic conditions, thereby activating many downstream signaling pathways, including glucose transporter protein-1 (GLUT1), vascular endothelial growth factor (VEGF), lactate dehydrogenase (LDHA), and others.

**Keywords:** hyperglycemia, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, roxadustat, hypoxia-inducible factor

**For citation:** Loginova K.A., Sisina O.N., Koikova L.A., Kotovskiy A.V. Using the prolyl hydroxylase inhibitors in diabetic nephropathy (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):70–83. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических расстройств [1], которые в основном характеризуются устойчивой гипергликемией [2]. Согласно последним данным Диабетического атласа Международной федерации диабета (IDF) на 2021 г. сахарным диабетом болеют более 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. По прогнозам, к 2030 г. это число вырастет до 643 млн, а к 2045 г. – до 783 млн [3]. Клинические исследования показывают, что приблизительно через 10 лет после старта сахарного диабета у 30–40 % пациентов разовьется минимум одно осложнение, что значительно повысит количество сопутствующих заболеваний и уровень смертности [4]. Недостаточная регуляция уровня глюкозы в крови значительно усугубляет осложнения, связанные с диабетом; кроме того, взаимосвязь между этими осложнениями еще больше подрывает гомеостаз глюкозы в крови, тем самым создавая пагубный цикл между осложнениями, связанными с диабетом, и регуляцией уровня глюкозы [5].

Клинические испытания роксдустата начались в ноябре 2005 г. [6], а в декабре 2018 г. было получено его первое одобрение регулирующими органами Китая, направленное на лечение анемии у лиц, проходящих гемодиализ.

лиз или перитонеальный диализ [7]. В России препарат получил клиническое одобрение в 2022 г. После получения разрешения препарат роксадустат стал вызывать растущий интерес исследователей и нефрологов в различных областях [8]. Помимо лечения почечной анемии, роксадустат может обладать защитной способностью против многих состояний, связанных с гипоксией, таких как нефропатии, кардиомиопатии, аномалии сетчатки и осложнения, связанные с заживлением ран [9].

Систематический обзор литературы проводился с использованием ресурсов Pubmed и Российского индекса научного цитирования по комбинации поисковых запросов: «гипергликемия», «сахарный диабет», «диабетическая нефропатия», «роксадустат», «индуцируемый гипоксией фактор»; «hyperglycemia», «diabetes mellitus», «diabetic nephropathy», «roxadustat», «inducible hypoxia factor». Это позволило идентифицировать и изучить 168 литературных источников за предшествующие 10 лет, из которых была отобрана и включена в библиографию 51 статья.

В патогенезе развития сахарного диабета и его осложнений центральную роль занимает гипоксия. Состояние гипоксии и подавление экспрессии HIF-1 $\alpha$  являются основными детерминантами, способствующими возникновению нарушений усвоения глюкозы и резистентности к инсулину в кардиомиоцитах людей, страдающих диабетом [10]. Тем не менее люди, проживающие на возвышенностях, менее склонны к нарушениям гомеостаза глюкозы и заболеванию сахарным диабетом 2-го типа. Это явление можно объяснить, как минимум, снижением доступности кислорода в таких высокогорных районах [11]. В жировой ткани вероятный механизм, посредством которого гипоксия может привести к снижению концентрации глюкозы в крови, связан с системой HIF-1 $\alpha$ , которая облегчает переход от аэробных к анаэробным метаболическим процессам. Увеличенная экспрессия митохондриальных активных форм кислорода представляет собой основной патогенный механизм, участвующий в осложнениях, связанных с диабетом [12]. При хроническом гипергликемическом состоянии повышенная регуляция экспрессии HIF-1 снижает чрезмерную генерацию активных форм кислорода в митохондриях и выполняет защитную функцию в модели эпителиальных клеток почек мышей против апоптоза [13]. Вышеупомянутые результаты показывают, что гипоксия не только вызывает метаболические нарушения, но и играет определенную роль в регулировании концентрации глюкозы. Кроме того, механизмы влияния гипоксии на метаболический гомеостаз могут быть связаны с продолжительностью и интенсивностью гипоксического воздействия, активностью HIF-1 $\alpha$  и нисходящими сигнальными путями, активируемыми ею в различных условиях. Гипоксия и сигнальный каскад HIF являются важнейшими факторами, влияющими на осложнения, связанные с диабетом [14].

Система HIF (фактор, индуцируемый гипоксией) представляет собой сложный механизм, который модулирует множество физиологических процессов в зависимости от содержания кислорода в тканях. Действительно, в условиях гипоксии эта система инициирует ряд физиологических реакций, направленных на улучшение доставки кислорода в клетки и сохранение их жизнеспособности. Этот ответ включает активацию широкого спектра генов, регулирующих эритропоэз, метаболизм железа, ангиогенез, метаболизм липидов и глюкозы, гликолиз, функцию митохондрий, воспалительных реакций



и иммунной функции, клеточной пролиферации и выживания, вазодилаторных механизмов и миграцию клеток [15]. Субъединицы индуцируемого гипоксией фактора (HIF) характеризуются наличием трех  $\alpha$ -изоформ: HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ , а также HIF- $\beta$ , которую еще называют ядерным транслокатором арилуглеводородных рецепторов. Экспрессия мРНК HIF-1 $\alpha$  обычно широко распространена в различных тканях, тогда как экспрессия мРНК HIF-2 $\alpha$  преимущественно обнаруживается в определенных органах, включая мозг, сердце, легкие, почки (как интерстициальные, так и клубочковые клетки почек), печень, поджелудочную железу и кишечник [16]. Паттерны экспрессии HIF-3 $\alpha$  в тканях остаются в значительной степени неоднозначными, хотя есть сообщения о повышенной экспрессии в ответ на гипоксию сердца, легких и почек [17].

HIF-1 представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из двух отдельных субъединиц: HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$ , которые широко экспрессируются в клетках млекопитающих. Субъединицы HIF- $\alpha$  подвергаются непрерывному гидроксигированию двух остатков пролина, опосредованному ферментами пролилгидроксилазы, которые обозначены как домен пролилгидроксилазы PHD1, PHD2 и PHD3. Эти ферменты гидроксилазы имеют различное внутриклеточное распределение в тканях человека: PHD1 и PHD2 расположены преимущественно в цитоплазме, тогда как PHD3 находится как в цитоплазме, так и в ядре [18]. Кроме того, было продемонстрировано, что PHD2 перемещается между цитозолем и ядром [19]. Гидроксигирование пролина в одном или обоих положениях способствует взаимодействию индуцируемого гипоксией фактора альфа (HIF- $\alpha$ ) с белком-супрессором опухолей фон Гиппеля – Линдау (PvHL), который входит в состав комплекса, проявляющего активность убиквитинлигазы E3, что приводит к быстрому убиквитинированию и последующей деградации протеасомами [20]. Более того, субъединицы HIF- $\alpha$  могут быть гидроксигированы по остатку аспарагина, расположенного на С-конце. Данный процесс опосредуется ингибирующим фактором HIF [21]. Это изменение регулирует привлечение коактиваторов транскрипции HIF- $\alpha$  и способствует активации транскрипции определенных генов-мишеней HIF [22]. Коактиватор p300/CBP взаимодействует с HIF для полной его активации, независимо от стабильности белка [23]. Активированный HIF-1 $\alpha$  может способствовать гликолизу, регулируя его нисходящие целевые белки, такие как VEGF (стимулирует ангиогенез), GLUT1 (стимулирует транспорт глюкозы), LDHA (стимулирует гликолиз) и т.д. [24].

HIF- $\alpha$  взаимодействует в ядре с HIF- $\beta$ . Впоследствии гетеродимерный комплекс HIF- $\alpha$ /HIF- $\beta$  связывается с определенными участками ДНК [25]. В условиях гипоксии снижение ферментативной активности гидроксилазы способствует стабилизации и последующей транслокации белка HIF-1 $\alpha$  в ядро, тем самым обеспечивая транскрипционный ответ на снижение доступности кислорода [26]. Если гипоксия сохраняется, сигнал HIF вызывает адаптивный ответ, чтобы уменьшить потребность в кислороде и увеличить подачу кислорода с целью достижения нового баланса [27].

В последние годы появился новый класс препаратов – индуцируемых гипоксией ингибиторов пролилгидроксилазы (HIF-PHI), основанный на молекулярно-биологических исследованиях, описывающих механизмы, участвующие в зондировании кислорода, опосредованном HIF [28]. Эти препара-

ты, ингибирующие фермент пролилгидроксилазу, препятствуют деградации субъединицы HIF- $\alpha$ , тем самым способствуя ее димеризации субъединицей HIF- $\beta$ . Кроме того, активация пути HIF ингибирует выработку гепсидина и также индуцирует транскрипцию генов, кодирующих переносчики железа (ферропортин, дуоденальный цитохром В, трансферрин и рецептор трансферрина) [29]. Роксадустат – это новый низкомолекулярный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF), принимаемый перорально [30, 31]. Обычно препарат вводят перорально (50 мг/доза) три раза в неделю. Доза может варьироваться в зависимости от состояния пациента, но не должна превышать 3,0 мг/кг [32]. Этот препарат обратимо связывается с HIF-пролилгидроксилазой, ферментом, который способствует деградации факторов транскрипции семейства HIF в нормоксических условиях. Ингибирование этих ферментов может привести к снижению деградации HIF и, следовательно, к повышению активности HIF [33].

Диабетическая нефропатия представляет собой прогрессирующее осложнение, возникающее в результате дисфункции сосудистых структур и нарушения архитектурной целостности почечной системы, что в конечном счете приводит к ухудшению функции почек в течение длительного периода времени [34]. Диабетическая нефропатия проявляется примерно у 40 % людей, которым поставлен диагноз «сахарный диабет», и является основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности [35]. Диабетическая нефропатия обусловлена гипоксией почек, усиленным окислительным стрессом и нарушением передачи сигналов, коррелирует с дефицитом питательных веществ, которые в совокупности могут инициировать активацию HIF-1 $\alpha$  и ингибирование HIF-2 $\alpha$ . Изменение равновесия активности HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  играет важную роль в усилении провоспалительных и профибротических сигнальных путей в клубочковых клетках и почечных канальцах. Физиологическая реакция на гипоксию служит важнейшим адаптивным механизмом для почек, способствующим их адаптации к дефициту кислорода и различным патологическим состояниям. Достаточное поступление кислорода имеет решающее значение для многих биометаболических процессов и поддержания биологического гомеостаза. Гипоксия проявляется как следствие множества факторов, включая повышенное потребление кислорода, ремоделирование сосудов, нарушение функции микроциркуляторного русла, нарушение диффузии кислорода, связанное с накоплением внеклеточного матрикса, митохондриальная аномалия и анемия [36]. Эндотелиальные и капиллярные факторы являются главными предикторами в развитии диабетической болезни почек, оказывая влияние на баланс поставки/потребления кислорода в тканях. Поэтому гипоксия считается важным фактором в начале и прогрессировании заболевания [37]. Гипергликемия подавляет HIF-1 в почках через HIF-PHD-зависимый механизм. Восстановление функции HIF-1 ослабляет перепроизводство активных форм кислорода, несмотря на хронически высокий уровень глюкозы, и обеспечивает защиту от апоптоза и повреждения почек при сахарном диабете [38].

Главным повреждающим фактором почек при диабетической нефропатии является нарушение метаболизма кислорода. Клинические наблюдения показали, что высокая концентрация глюкозы может привести к окислительному стрессу в почечной ткани, вызывая чрезмерное производство митохондриальных активных форм кислорода. Гипоксия почек представляет собой

основной патологический механизм диабетической нефропатии, приводящий к нарушению функциональности канальцев и клубочков. HIF является важным фактором транскрипции, регулирующим внутрипочечную оксигенацию. Специфическая делеция почечного канальцевого HIF-1 $\alpha$  у мышей с диабетом усугубляет митохондриальную дисфункцию и накопление активных форм кислорода, что приводит к повреждению почечных канальцев [39]. Клинические исследования на моделях грызунов со стероид-индуцированным диабетом показали, что активация факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), может оказывать защитное действие от повышенного окислительного стресса в почечных тканях, а также ингибировать и смягчать развитие диабетической нефропатии [40]. Воспалительные механизмы также могут ускорить возникновение и прогрессирование осложнений, связанных с сахарным диабетом. Диабетическая нефропатия сопровождается ростом уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкин-6 (IL-6).

Препараты группы ингибиторов пролилгидроксилазы (HIF-PHI), индуцируемых гипоксией, могут уменьшать воспаление и окислительный стресс при хронической болезни почек [41]. Роксадустат обратимо ингибирует три изофермента HIF-P4H, что, в свою очередь, приводит к стабилизации субъединиц HIF $\alpha$ . Взаимодействие HIF с чувствительными к гипоксии элементами приводит к усилению регуляции не только генов, способствующих эритропоэзу, но и генов, участвующих в метаболизме глюкозы, включая гены, кодирующие GLUT1 (Glut1, также называемый Slc2a1) и лактатдегидрогеназу A (Ldha). Недавние доклинические и клинические исследования показывают, что активация гипоксического ответа путем ингибирования HIF-P4H может способствовать улучшению метаболического здоровья. Например, в клинических исследованиях, посвященных почечной анемии, роксадустат продемонстрировал снижение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови при одновременном повышении соотношения липопротеидов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности.

Модели мышей с дефицитом HIF-P4H2 показали улучшенную толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, а пероральное введение ингибитора HIF-P4H мышам дикого типа приводило к снижению резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы при соблюдении диеты с высоким содержанием жиров [42]. Роксадустат, усилитель транскрипции индуцируемого гипоксией фактора (HIF), устраняет почечную недостаточность на моделях мышей с диабетом, индуцированным цисплатином, за счет активации HIF-1 $\alpha$  [43], а также стабилизирует экспрессию HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , тем самым смягчая апоптоз гломерулярных эндотелиальных клеток, вызванный гипергликемией [44]. Роксадустат продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования хронической болезни почек за счет точной модуляции ангиогенеза, регулируемого сигнальными путями HIF-1 $\alpha$ /VEGFA/VEGFR1, и индукции антиоксидантной защиты, опосредованной HIF-1 $\alpha$ /SOD2, на экспериментальной модели мышей, демонстрирующей острое повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией [45]. Было высказано предположение, что предварительное лечение роксадустатом обеспечит защитный эффект от острого повреждения почек, вызванного фоллиевой кислотой, за счет стабилизации индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), тем самым усиливая механизмы антиоксидантной защиты [46]. Роксадустат смягчает острое

повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией, путем ингибирования пути повреждения митохондрий на моделях мышей [47]. Роксадустат способствует восстановлению после повреждения почек, улучшая митохондриальную дисфункцию, вызванную фолиевой кислотой [48]. Роксадустат оказывает защитное действие в отношении ишемии и реперфузионного повреждения почек за счет подавления воспалительных реакций [49]. Кроме того, документально подтверждено, что внеклеточные везикулы, образующиеся из клеток НК2 или НЕК293 после лечения роксадустатом, могут уменьшить повреждение и воспаление почечных канальцев. Это указывает на новый терапевтический потенциал роксадустата и внеклеточных везикул в лечении острой почечной недостаточности [50]. Роксадустат защищает от острой почечной недостаточности, вызванной ишемией, за счет повышения экспрессии CD73 и уменьшения активации инфламмасомы AIM2 [51].

### Заключение

Роксадустат – это новый низкомолекулярный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF), принимаемый перорально. На сегодня накоплен значительный объем клинических данных, подтверждающих терапевтическую эффективность роксадустата при лечении пациентов с сахарным диабетом, включая его осложнение, диабетическую нефропатию.

Эффективность роксадустата зависит от специфического подтипа фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Активация различных подтипов HIF в одном и том же патологическом состоянии может привести к различным результатам: улучшение липидного профиля, толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, усиление эритропоэза, замедление прогрессирования хронической болезни почек благодаря точечной модуляции ангиогенеза, усилению механизма антиоксидантной защиты и подавлению воспалительных реакций.

Кроме того, необходимо признать, что роксадустат оказывает определенные побочные эффекты, которые зависят от характера осложнений, продолжительности и тяжести гипоксии, а также от активированных сигнальных путей и других факторов.

### Список литературы

1. Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S. [et al.]. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2018. Vol. 138. P. 271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016. Vol. 124 (5). P. 263–275. doi: 10.1055/s-0042-100910
3. Magliano D. J., Boyko E. J. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels : International Diabetes Federation, 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Rathwa N., Patel R., Palit S. P. [et al.].  $\beta$ -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020. Vol. 30 (11). P. 1870–1881. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.006
5. Atif M., Saleem Q., Babar Z. U., Scahill S. Association between the Vicious Cycle of Diabetes-Associated Complications and Glycemic Control among the Elderly: A Systematic Review // *Medicina (Kaunas).* 2018. Vol. 54 (5). P. 73. doi: 10.3390/medicina54050073

6. Grzeszczak W., Szczyra D., Śnit M. Whether Prolyl Hydroxylase Blocker-Roxadustat-In the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Is the Future? // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18 (4). P. 1612. doi: 10.3390/ijerph18041612
7. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval // *Drugs*. 2019. Vol. 79 (5). P. 563–572. doi: 10.1007/s40265-019-01077-1
8. Jatho A., Zieseniss A., Brechtel-Curth K. [et al.]. The HIF $\alpha$ -Stabilizing Drug Roxadustat Increases the Number of Renal Epo-Producing Sca-1+ Cells // *Cells*. 2022. Vol. 11 (4). P. 753. doi: 10.3390/cells11040753
9. Zhu X., Jiang L., Wei X., Long M., Du Y. Roxadustat: Not just for anemia // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 971795. doi: 10.3389/fphar.2022.971795
10. Catrina S. B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64 (4). P. 709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
11. Koufakis T., Karras S. N., Mustafa O. G., Zebekakis P., Kotsa K. The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters: From Animal Studies to Real Life // *High Alt Med Biol*. 2019. Vol. 20 (1). P. 1–11. doi: 10.1089/ham.2018.0076
12. Ridzuan N., John C. M., Sandrasaigaran P. [et al.]. Preliminary study on overproduction of reactive oxygen species by neutrophils in diabetes mellitus // *World J Diabetes*. 2016. Vol. 7 (13). P. 271–278. doi: 10.4239/wjd.v7.i13.271
13. Zheng X., Narayanan S., Xu C. [et al.]. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes // *Elife*. 2022. Vol. 11. P. e70714. doi: 10.7554/eLife.70714
14. Catrina S. B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64 (4). P. 709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
15. Liu M., Galli G., Wang Y. [et al.]. Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1 // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 774. doi: 10.3389/fphys.2020.00774
16. Xing W., Larkin D., Pourteymoor S. [et al.]. Lack of Skeletal Effects in Mice with Targeted Disruption of Prolyl Hydroxylase Domain 1 (Phd1) Gene Expressed in Chondrocytes // *Life (Basel)*. 2022. Vol. 13 (1). P. 106. doi: 10.3390/life13010106
17. Drozdovska S., Gavenauskas B., Drevytska T. [et al.]. siRNA-induced silencing of hypoxia-inducible factor 3 $\alpha$  (HIF3 $\alpha$ ) increases endurance capacity in rats // *Biol Sport*. 2016. Vol. 33 (2). P. 99–106. doi: 10.5604/20831862.1196509
18. Kaplan J. M., Sharma N., Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19 (2). P. 389. doi: 10.3390/ijms19020389
19. Liu T., Abboud M. I., Chowdhury R. [et al.]. Biochemical and biophysical analyses of hypoxia sensing prolyl hydroxylases from *Dictyostelium discoideum* and *Toxoplasma gondii* // *J Biol Chem*. 2020. Vol. 295 (49). P. 16545–16561. doi: 10.1074/jbc.RA120.013998
20. Rodriguez J., Haydinger C. D., Peet D. J., Nguyen L. K., von Kriegsheim A. Asparagine Hydroxylation is a Reversible Post-translational Modification // *Mol Cell Proteomics*. 2020. Vol. 19 (11). P. 1777–1789. doi: 10.1074/mcp.RA120.002189
21. Weinhouse C. The roles of inducible chromatin and transcriptional memory in cellular defense system responses to redox-active pollutants // *Free Radic Biol Med*. 2021. Vol. 170. P. 85–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.018
22. Nguyen T. H., Conotte S., Belayew A., Declèves A. E., Legrand A., Tassin A. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Muscular Dystrophies: Cause and Consequences // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (13). P. 7220. doi: 10.3390/ijms22137220
23. Fiorini G., Marshall S. A., Figg W. D. Jr., Myers W. K., Brewitz L., Schofield C. J. Human prolyl hydroxylase domain 2 reacts with O<sub>2</sub> and 2-oxoglutarate to enable for-

- mation of inactive Fe(III).2OG.hypoxia-inducible-factor  $\alpha$  complexes // *Sci Rep*. 2024. Vol. 14 (1). P. 26162. doi: 10.1038/s41598-024-75761-y
24. Fang T., Ma C., Zhang Z., Sun L., Zheng N. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications // *Front Pharmacol*. 2023. Vol. 14. P. 1088288. doi: 10.3389/fphar.2023.1088288
25. Del Vecchio L., Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10. P. 839. doi: 10.3390/jcm10040839
26. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., Majikawa Y., Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan // *J Am Soc Nephrol*. 2020. Vol. 31 (7). P. 1628–1639. doi: 10.1681/ASN.2019060623
27. Pugh C. W. Modulation of the Hypoxic Response // *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 903. P. 259–271. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9\_18
28. Locatelli F., Minutolo R., De Nicola L., Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors // *Drugs*. 2022. Vol. 82 (16). P. 1565–1589. doi: 10.1007/s40265-022-01783-3
29. Haase V. H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease // *Kidney Int Suppl*. 2021. Vol. 11. P. 8–25. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.002
30. Besarab A., Provenzano R., Hertel J. [et al.]. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2015. Vol. 30 (10). P. 1665–1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Chen N., Qian J., Chen J. [et al.]. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China // *Nephrol Dial Transplant*. 2017. Vol. 32 (8). P. 1373–1386. doi: 10.1093/ndt/gfx011
32. Del Vecchio L., Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease // *Expert Opin Investig Drugs*. 2018. Vol. 27 (1). P. 125–133. doi: 10.1080/13543784.2018.1417386
33. Tian L., Wang M., Liu M. [et al.]. Cardiovascular and renal safety outcomes of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat for anemia patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Ren Fail*. 2024. Vol. 46 (1). P. 2313864. doi: 10.1080/0886022X.2024.2313864
34. Thomas M. C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., Jandeleit-Dahm K. A., Zoungas S., Cooper M. E. Diabetic kidney disease // *Nature Rev Dis Primers*. 2015. Vol. 1 (1). P. 1–20.
35. Pereira P. R., Carrageta D. F., Oliveira P. F., Rodrigues A., Alves M. G., Monteiro M. P. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease // *Med Res Rev*. 2022. Vol. 42 (4). P. 1518–1544. doi: 10.1002/med.21883
36. Liu J., Wei Q., Guo C. [et al.]. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18 (5). P. 950. doi: 10.3390/ijms18050950
37. Mora-Gutiérrez J. M., Fernández-Seara M. A., Echeverría-Chasco R., García-Fernández N. Perspectives on the Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Noninvasive Evaluation of Diabetic Kidney Disease // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10 (11). P. 2461. doi: 10.3390/jcm10112461
38. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. Vol. 14 (2). P. 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
39. Jiang N., Zhao H., Han Y. [et al.]. HIF-1 $\alpha$  ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics // *Cell Prolif*. 2020. Vol. 53 (11). P. e12909. doi: 10.1111/cpr.12909

40. Allison S. J. Diabetic nephropathy: HIF activation in prevention of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2014. Vol. 10 (11). P. 612. doi: 10.1038/nrneph.2014.177
41. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages // *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 912. P. 174583. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174583
42. Mäkinen S., Sree S., Ala-Nisula T., Kultalahti H., Koivunen P., Koistinen H. A. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men // *Diabetologia*. 2024. Vol. 67 (9). P. 1943–1954. doi: 10.1007/s00125-024-06185-6
43. Yang Y., Yu X., Zhang Y. [et al.]. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury // *Clin Sci (Lond)*. 2018. Vol. 132 (7). P. 825–838. doi: 10.1042/CS20171625
44. Xie R. Y., Fang X. L., Zheng X. B. [et al.]. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF upregulation // *Biomed Pharmacother*. 2019. Vol. 118. P. 109175. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109175
45. Wu M., Chen W., Miao M. [et al.]. Anti-anemia drug FG4592 retards the AKI-to-CKD transition by improving vascular regeneration and antioxidative capability // *Clin Sci (Lond)*. 2021. Vol. 135 (14). P. 1707–1726. doi: 10.1042/CS20210100
46. Li X., Zou Y., Xing J. [et al.]. Pretreatment with Roxadustat (FG-4592) Attenuates Folic Acid-Induced Kidney Injury through Antiferroptosis via Akt/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 Pathway // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6286984. doi: 10.1155/2020/6286984
47. Zhang M., Dong R., Yuan J., Da J., Zha Y., Long Y. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting the mitochondrial damage pathway in mice // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022. Vol. 49 (2). P. 311–318. doi: 10.1111/1440-1681.13601
48. Li X., Jiang B., Zou Y., Zhang J., Fu Y. Y., Zhai X. Y. Roxadustat (FG-4592) Facilitates Recovery From Renal Damage by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction Induced by Folic Acid // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 12. P. 788977. doi: 10.3389/fphar.2021.788977
49. Miao A. F., Liang J. X., Yao L., Han J. L., Zhou L. J. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation // *Ren Fail*. 2021. Vol. 43 (1). P. 803–810. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915801
50. Ding Z. Y., Tang T. T., Li Z. L. [et al.]. Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived from HIF Prolyl Hydroxylase Domain Enzyme Inhibitor-Treated Cells on Renal Ischemia/Reperfusion Injury // *Kidney Dis (Basel)*. 2022. Vol. 8 (3). P. 206–216. doi: 10.1159/000522584
51. Yang H., Wu Y., Cheng M. [et al.]. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia-induced acute kidney injury via improving CD73 and decreasing AIM2 inflammasome activation // *Nephrol Dial Transplant*. 2023. Vol. 38 (4). P. 858–875. doi: 10.1093/ndt/gfac308

## References

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(5):263–275. doi: 10.1055/s-0042-100910
3. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Rathwa N., Patel R., Palit S.P. et al.  $\beta$ -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(11):1870–1881. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.006

5. Atif M., Saleem Q., Babar Z.U., Scahill S. Association between the Vicious Cycle of Di-abetes-Associated Complications and Glycemic Control among the Elderly: A System-atic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(5):73. doi: 10.3390/medicina54050073
6. Grzeszczak W., Szczyra D., Śnit M. Whether Prolyl Hydroxylase Blocker-Roxadustat-In the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Is the Future? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1612. doi: 10.3390/ijerph18041612
7. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. doi: 10.1007/s40265-019-01077-1
8. Jatho A., Zieseniss A., Brechtel-Curth K. et al. The HIF $\alpha$ -Stabilizing Drug Roxadustat Increases the Number of Renal Epo-Producing Sca-1+ Cells. *Cells*. 2022;11(4):753. doi: 10.3390/cells11040753
9. Zhu X., Jiang L., Wei X., Long M., Du Y. Roxadustat: Not just for anemia. *Front Pharmacol*. 2022;13:971795. doi: 10.3389/fphar.2022.971795
10. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
11. Koufakis T., Karras S.N., Mustafa O.G., Zebekakis P., Kotsa K. The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters: From Animal Studies to Real Life. *High Alt Med Biol*. 2019;20(1):1–11. doi: 10.1089/ham.2018.0076
12. Ridzuan N., John C.M., Sandrasaigaran P. et al. Preliminary study on overproduction of reactive oxygen species by neutrophils in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(13):271–278. doi: 10.4239/wjd.v7.i13.271
13. Zheng X., Narayanan S., Xu C. et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *Elife*. 2022;11:e70714. doi: 10.7554/eLife.70714
14. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
15. Liu M., Galli G., Wang Y. et al. Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*. 2020;11:774. doi: 10.3389/fphys.2020.00774
16. Xing W., Larkin D., Pourteymoor S. et al. Lack of Skeletal Effects in Mice with Targeted Disruption of Prolyl Hydroxylase Domain 1 (Phd1) Gene Expressed in Chondrocytes. *Life (Basel)*. 2022;13(1):106. doi: 10.3390/life13010106
17. Drozdovska S., Gavenauskas B., Drevytska T. et al. siRNA-induced silencing of hypoxia-inducible factor 3 $\alpha$  (HIF3 $\alpha$ ) increases endurance capacity in rats. *Biol Sport*. 2016;33(2):99–106. doi: 10.5604/20831862.1196509
18. Kaplan J.M., Sharma N., Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):389. doi: 10.3390/ijms19020389
19. Liu T., Abboud M.I., Chowdhury R. et al. Biochemical and biophysical analyses of hypoxia sensing prolyl hydroxylases from Dictyostelium discoideum and Toxoplasma gondii. *J Biol Chem*. 2020;295(49):16545–16561. doi: 10.1074/jbc.RA120.013998
20. Rodriguez J., Haydinger C.D., Peet D.J., Nguyen L.K., von Kriegsheim A. Asparagine Hydroxylation is a Reversible Post-translational Modification. *Mol Cell Proteomics*. 2020;19(11):1777–1789. doi: 10.1074/mcp.RA120.002189
21. Weinhouse C. The roles of inducible chromatin and transcriptional memory in cellular defense system responses to redox-active pollutants. *Free Radic Biol Med*. 2021;170:85–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.018
22. Nguyen T.H., Conotte S., Belayew A., Declèves A.E., Legrand A., Tassin A. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Muscular Dystrophies: Cause and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7220. doi: 10.3390/ijms22137220



23. Fiorini G., Marshall S.A., Figg W.D.Jr., Myers W.K., Brewitz L., Schofield C.J. Human prolyl hydroxylase domain 2 reacts with O<sub>2</sub> and 2-oxoglutarate to enable formation of inactive Fe(III).2OG.hypoxia-inducible-factor  $\alpha$  complexes. *Sci Rep.* 2024;14(1):26162. doi: 10.1038/s41598-024-75761-y
24. Fang T., Ma C., Zhang Z., Sun L., Zheng N. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications. *Front Pharmacol.* 2023;14:1088288. doi: 10.3389/fphar.2023.1088288
25. Del Vecchio L., Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med.* 2021;10:839. doi: 10.3390/jcm10040839
26. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., Majikawa Y., Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1628–1639. doi: 10.1681/ASN.2019060623
27. Pugh C.W. Modulation of the Hypoxic Response. *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:259–271. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9\_18
28. Locatelli F., Minutolo R., De Nicola L., Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. *Drugs.* 2022;82(16):1565–1589. doi: 10.1007/s40265-022-01783-3
29. Haase V.H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:8–25. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.002
30. Besarab A., Provenzano R., Hertel J. et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(10):1665–1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Chen N., Qian J., Chen J. et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(8):1373–1386. doi: 10.1093/ndt/gfx011
32. Del Vecchio L., Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):125–133. doi: 10.1080/13543784.2018.1417386
33. Tian L., Wang M., Liu M. et al. Cardiovascular and renal safety outcomes of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat for anemia patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024;46(1):2313864. doi: 10.1080/0886022X.2024.2313864
34. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., Jandeleit-Dahm K. A., Zoungas S., Cooper M.E. Diabetic kidney disease. *Nature Rev Dis Primers.* 2015;1(1):1–20.
35. Pereira P.R., Carrageta D.F., Oliveira P.F., Rodrigues A., Alves M.G., Monteiro M.P. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Med Res Rev.* 2022;42(4):1518–1544. doi: 10.1002/med.21883
36. Liu J., Wei Q., Guo C. et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):950. doi: 10.3390/ijms18050950
37. Mora-Gutiérrez J.M., Fernández-Seara M.A., Echeverría-Chasco R., García-Fernández N. Perspectives on the Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Noninvasive Evaluation of Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2021;10(11):2461. doi: 10.3390/jcm10112461
38. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
39. Jiang N., Zhao H., Han Y. et al. HIF-1 $\alpha$  ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics. *Cell Prolif.* 2020;53(11):e12909. doi: 10.1111/cpr.12909

40. Allison S.J. Diabetic nephropathy: HIF activation in prevention of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):612. doi: 10.1038/nrneph.2014.177
41. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages. *Eur J Pharmacol.* 2021;912:174583. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174583
42. Mäkinen S., Sree S., Ala-Nisula T., Kultalahti H., Koivunen P., Koistinen H.A. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men. *Diabetologia.* 2024;67(9):1943–1954. doi: 10.1007/s00125-024-06185-6
43. Yang Y., Yu X., Zhang Y. et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(7):825–838. doi: 10.1042/CS20171625
44. Xie R.Y., Fang X.L., Zheng X.B. et al. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF upregulation. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109175. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109175
45. Wu M., Chen W., Miao M. et al. Anti-anemia drug FG4592 retards the AKI-to-CKD transition by improving vascular regeneration and antioxidative capability. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(14):1707–1726. doi: 10.1042/CS20210100
46. Li X., Zou Y., Xing J. et al. Pretreatment with Roxadustat (FG-4592) Attenuates Folic Acid-Induced Kidney Injury through Antiferroptosis via Akt/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6286984. doi: 10.1155/2020/6286984
47. Zhang M., Dong R., Yuan J., Da J., Zha Y., Long Y. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting the mitochondrial damage pathway in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49(2):311–318. doi: 10.1111/1440-1681.13601
48. Li X., Jiang B., Zou Y., Zhang J., Fu Y.Y., Zhai X.Y. Roxadustat (FG-4592) Facilitates Recovery From Renal Damage by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction Induced by Folic Acid. *Front Pharmacol.* 2022;12:788977. doi: 10.3389/fphar.2021.788977
49. Miao A.F., Liang J.X., Yao L., Han J.L., Zhou L.J. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation. *Ren Fail.* 2021;43(1):803–810. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915801
50. Ding Z.Y., Tang T.T., Li Z.L. et al. Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived from HIF Prolyl Hydroxylase Domain Enzyme Inhibitor-Treated Cells on Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Kidney Dis (Basel).* 2022;8(3):206–216. doi: 10.1159/000522584
51. Yang H., Wu Y., Cheng M. et al. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia-induced acute kidney injury via improving CD73 and decreasing AIM2 inflammasome activation. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(4):858–875. doi: 10.1093/ndt/gfac308

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Ксения Александровна Логинова**

ассистент кафедры поликлинической терапии и мобилизационной подготовки в здравоохранении, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: klogin88@mail.ru

##### **Kseniya A. Loginova**

Assistant of the sub-department of polyclinic therapy and mobilization training in healthcare, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Ольга Николаевна Сусина***

кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры поликлинической  
терапии и мобилизационной подготовки  
в здравоохранении, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

***Людмила Анатольевна Койкова***

старший преподаватель кафедры  
поликлинической терапии  
и мобилизационной подготовки  
в здравоохранении, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

***Александр Валерьевич Котовский***

кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры поликлинической  
терапии и мобилизационной подготовки  
в здравоохранении, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

***Ol'ga N. Sisina***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, associate professor of the  
sub-department of polyclinic therapy  
and mobilization training in healthcare,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Lyudmila A. Koikova***

Senior lecturer of the sub-department  
of polyclinic therapy and mobilization  
training in healthcare, Medical Institute,  
Penza State University (40 Krasnaya street,  
Penza, Russia)

***Aleksandr V. Kotovskiy***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, associate professor of the  
sub-department of polyclinic therapy  
and mobilization training in healthcare,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 23.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 22.06.2025**

УДК 615.036.8

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-8

### Сакубитрил/валсартан и изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых пациентов: проспективное исследование

А. С. Рязанов<sup>1</sup>, М. В. Макаровская<sup>2</sup>, Н. А. Анисимов<sup>3</sup>, Л. В. Мельникова<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2,3</sup>Клинико-диагностический центр № 4 Департамента  
здравоохранения Москвы, Москва, Россия

<sup>1</sup>alexeydoc72@yandex.ru, <sup>2</sup>marja.makarovska@mail.ru,

<sup>3</sup>drLg@yandex.ru, <sup>4</sup>melnikovalv@rmapo.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Цель исследования – оценить антигипертензивную эффективность сакубитрила/валсартана в дозе 200 мг/сут по сравнению с валсартаном в дозе 160 мг/сут у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией I–II степени тяжести. *Материалы и методы.* В исследование включены 105 пациентов, из них в анализ эффективности – 60, которых наблюдали в течение 12 месяцев в амбулаторно-поликлинических условиях: 32 человека принимали валсартан и 28 – сакубитрил/валсартан. Оценивали динамику среднесуточного систолического артериального давления и достижение его целевого значения между группами, изменение пульсового давления и качества жизни. *Результаты.* Среднесуточное систолическое артериальное давление снизилось более значительно на фоне приема сакубитрила/валсартана, чем на фоне приема валсартана: на  $14,5 \pm 12,3$  мм рт.ст. vs  $9,2 \pm 11,1$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ); отмечена высокая частота достижения целевого артериального давления у пациентов группы сакубитрила/валсартана (96,4 % vs 81,3 %) ( $p < 0,05$ ). Пульсовое давление снизилось на 11,0 мм рт.ст. vs 7,2 мм рт.ст. в группе валсартана ( $p < 0,05$ ). Качество жизни по шкале EuroQol: в группе сакубитрила/валсартана средний показатель VAS увеличился до 80/100 vs 70/100 ( $p < 0,05$ ). *Выводы.* Сакубитрил/валсартан продемонстрировал более высокую эффективность в снижении артериального давления по сравнению с валсартаном у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** изолированная систолическая артериальная гипертензия, сакубитрил/валсартан, валсартан, пожилые пациенты

**Для цитирования:** Рязанов А. С., Макаровская М. В., Анисимов Н. А., Мельникова Л. В. Сакубитрил/валсартан и изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых пациентов: проспективное исследование // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 84–97. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-8

## Sacubitril/valsartan and isolated systolic hypertension in elderly patients: a prospective study

A.S. Ryazanov<sup>1</sup>, M.V. Makarovskaya<sup>2</sup>, N.A. Anisimov<sup>3</sup>, L.V. Melnikova<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2,3</sup>Clinical and Diagnostic Center No. 4

of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

<sup>1</sup>alexeydoc72@yandex.ru, <sup>2</sup>marja.makarovska@mail.ru,

<sup>3</sup>drLg@yandex.ru, <sup>4</sup>melnikovalv@rmapo.ru

**Abstract.** *Background.* The purpose of the research is to evaluate the antihypertensive efficacy of sacubitril/valsartan 200 mg/day compared with valsartan 160 mg/day in patients with grade 1–2 isolated systolic arterial hypertension (ISAH). *Materials and methods.* The study included 105 patients, of whom 60 were included in the efficacy analysis. They were observed for 12 months in an outpatient setting: 32 people took valsartan and 28 took sacubitril/valsartan. The dynamics of average daily systolic blood pressure (SBP) and the achievement of its target value between the groups, changes in pulse pressure (PP) and quality of life (QOL) were assessed. *Results.* The average daily SBP decreased more significantly with sacubitril/valsartan than with valsartan: by  $14.5 \pm 12.3$  mmHg vs  $9.2 \pm 11.1$  mmHg ( $p < 0.01$ ); a high frequency of achieving target BP was noted in patients in the sacubitril/valsartan group (96.4 % vs 81.3 %) ( $p < 0.05$ ). PP decreased by 11.0 mmHg vs 7.2 mmHg in the valsartan group ( $p < 0.05$ ). QOL according to the EuroQol scale: in the sacubitril/valsartan group, the average VAS score increased to 80/100 vs 70/100 ( $p < 0.05$ ). *Conclusion.* Sacubitril/valsartan demonstrated superior BP-lowering efficacy compared with valsartan in patients with ISH.

**Keywords:** isolated systolic hypertension, sacubitril/valsartan, valsartan, elderly patients

**For citation:** Ryazanov A.S., Makarovskaya M.V., Anisimov N.A., Melnikova L.V. Sacubitril/valsartan and isolated systolic hypertension in elderly patients: a prospective study. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):84–97. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-8

## Введение

Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) у пожилых пациентов остается одним из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые ведут к значительному снижению качества жизни (КЖ) и увеличению смертности в этой возрастной категории. Встречаемость ИСАГ увеличивается с возрастом, достигая более 60 % среди лиц старше 65 лет. Это делает вопросы эффективного контроля артериального давления (АД) особенно актуальными [1, 2]. Указанное состояние ассоциируется с повышенным риском развития кардиоваскулярных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность.

Современные подходы к лечению ИСАГ включают использование монотерапии и комбинированных препаратов [3, 4], среди которых особое место занимает сакубитрил/валсартан. Это комбинированный препарат, объединяющий блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил. Сакубитрил/валсартан, комбинация ингибитора неприлизина с БРА, предложенная в лечении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, демонстрирует значительные преимущества и в управлении ИСАГ. Сакубитрил увеличивает уровни натрийуретических пептидов, обладающих вазодилатирующим, натрийуретическим и антифиб-

ротическим действием, тем самым уменьшая пред- и постнагрузку на сердце. Валсартан, в свою очередь, блокирует ангиотензиновые рецепторы, снижая АД. Комбинация этих эффектов может сделать сакубитрил/валсартан особенно подходящим для пациентов с ИСАГ, которым необходимы строгий контроль АД и минимизация риска сердечно-сосудистых осложнений. В клинических исследованиях сакубитрил/валсартан продемонстрировал превосходство над традиционными БРА по снижению уровня АД и улучшению прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью [5].

В зависимости от уровня систолического АД (САД) выделяют три степени ИСАГ: САД в пределах 140–159 мм рт.ст. – I степень, 160–179 мм рт.ст. – II степень, 180 мм рт.ст. и выше – III степень. В классификации АГ согласно Всемирной организации здравоохранения выделяется также пограничная ИСАГ, для которой характерно повышение САД в пределах 140–149 мм рт.ст. при диастолическом АД (ДАД) ниже 90 мм рт.ст. Пограничная ИСАГ – одна из наиболее распространенных форм АГ у нелеченых лиц старше 60 лет, которая в большинстве случаев по истечении времени может трансформироваться в определенную АГ [6].

Особенностью пожилых пациентов является высокая частота сопутствующих заболеваний, таких как диабет, ожирение и хроническая почечная недостаточность, которые могут значительно усложнять выбор антигипертензивной терапии. Сакубитрил/валсартан может улучшить функциональное состояние сердца и почек, что делает его перспективным вариантом для пожилых пациентов с мультикоморбидностью [7]. Патофизиология ИСАГ связана с возрастными изменениями в структуре и функции крупных артерий. С возрастом артерии становятся менее эластичными из-за увеличения количества коллагена и снижения содержания эластина в сосудистой стенке. Эти изменения приводят к увеличению систолического давления за счет ухудшения амортизации пульсовой волны, что особенно заметно в аорте. Корреляция еще сильнее с суточным амбулаторным АД, особенно с повышенным ночным АД.

Сравнительный анализ с другими антигипертензивными средствами показал, что сакубитрил/валсартан обладает высокими показателями в снижении АД и улучшении КЖ пациентов [8]. Кроме того, значимым аспектом является оценка влияния сакубитрила/валсартана на долгосрочную переносимость и безопасность лечения с учетом повышенной чувствительности пожилых людей к фармакотерапии. Результаты исследований показывают, что сакубитрил/валсартан хорошо переносится пожилыми пациентами, имеет низкий профиль побочных эффектов и высокую степень удовлетворенности лечением [9].

**Цель исследования:** оценить антигипертензивную эффективность сакубитрила/валсартана в дозе 200 мг/сут по сравнению с валсартаном в дозе 160 мг/сут у пациентов с ИСАГ I–II степени тяжести. Валсартан был выбран в качестве активного контроля для оценки эффекта сакубитрила [10].

### Материалы и методы

Выполнено одноцентровое, контролируемое, рандомизированное проспективное исследование [11].

Критерии включения: в программу включались пациенты обоего пола в возрасте от 65 лет и старше с ИСАГ I/II степени тяжести, не принимавшие

антигипертензивную терапию или не достигшие целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: тяжелая ИСАГ (САД  $\geq 180$  мм рт.ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст.); вторичные формы АГ; ангионевротический отек в анамнезе; инсульт или транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование и/или чрескожное коронарное вмешательство в течение 12 месяцев, предшествовавших скринингу; гиперкалиемия (калий  $\geq 5,5$  ммоль/л); сахарный диабет (СД) 1-го типа или неконтролируемый СД 2-го типа (гликированный гемоглобин  $\geq 8\%$ ).

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Клинико-диагностический центр» № 4 Департамента здравоохранения Москвы с декабря 2021 г. по декабрь 2022 г.

Первичная конечная точка – эффективность сакубитрила/валсартана в дозе 200 мг по сравнению с валсартаном в дозе 160 мг в снижении среднесуточного САД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) через 12 месяцев лечения у пациентов с ИСАГ.

Вторичные конечные точки – доля пациентов, достигших целевого среднесуточного САД  $< 130$  мм рт.ст.; изменение пульсового давления (ПД) по данным СМАД; оценка КЖ пациентов по шкале EuroQol.

Рандомизация пациентов осуществлялась по принципу «первый, второй» на визите 0 (визит включения). Каждому рандомизируемому пациенту был присвоен номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением (1, 2, 3 и т.д.). Первый пациент входил в первую группу, второй – во вторую. Таким образом, нечетные пациенты получали «сакубитрил/валсартан», четные – «валсартан». Порядковый номер вносился в Индивидуальную регистрационную форму.

На момент включения в исследование 20 пациентов не принимали антигипертензивную терапию [10], 34 пациента уже получали БРА или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (лозартан 100 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут). Эти пациенты ( $n = 54$ ) переводились на прием валсартана. Не принимавшие антигипертензивную терапию пациенты (20 человек) начинали прием валсартана в стартовой дозе 80 мг 1 раз в сутки [12]. Дозу валсартана титровали по переносимости с 4-недельными интервалами до максимальной дозы 160 мг/сут. Остальным пациентам (34 человека) назначали валсартан в дозе 160 мг/сут; 51 пациент на момент включения принимал комбинацию из двух классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или БРА в сочетании с амлодипином или индапамидом). Эти пациенты переводились на прием сакубитрила/валсартана в стартовой дозе 49/51 мг 1 раз в сутки с дальнейшей титрацией дозы по переносимости с 4-недельными интервалами до максимальной дозы 200 мг/сут. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. На каждом визите в клинику (всего было 13 визитов) пациентам измерялось офисное АД и проводился физикальный осмотр. СМАД выполнено на первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев лечения. Лабораторные анализы крови и мочи, электрокардиография проводились на первом и заключительном визитах.

АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) были измерены с помощью автоматического тонометра Omron HEM-7121-ALRU (Япония) и манжеты соответствующего размера у пациентов после отдыха сидя в течение 5 мин.

За полчаса до измерения АД исключались курение и употребление кофеин-содержащих напитков. АД измерялось трижды через 1 мин на обеих руках. Регистрировалось АД, являющееся средним из двух последних измерений. СМАД выполнялось с использованием прибора BPLab («Петр Телегин», Россия) на недоминантной руке с интервалами 15 мин днем (6:00–22:00) и 30 мин ночью (22:00–6:00). Во время выполнения СМАД пациентам предписывались обычная нагрузка (без чрезмерной физической активности) и необходимость остановки с опущенной вниз рукой при каждом измерении АД.

КЖ пациенты оценивали по шкале EuroQoL. Описательная система опросника включает в себя пять измерений: подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. EQ VAS записывает самооценку здоровья пациента на вертикальной визуальной аналоговой шкале, где конечные точки помечены как «Наилучшее состояние здоровья» и «Наихудшее состояние здоровья» («0» означает самое плохое, а «100» – самое хорошее состояние здоровья) [13].

Протокол исследования одобрен совместным независимым этическим комитетом Клинико-диагностического центра № 4 Департамента здравоохранения Москвы – РМАНПО, протокол № 111/21, дата утверждения – 14 декабря 2021 г. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации (2013).

### Статистический анализ

Для проведения исследования с двухсторонним t-тестом при размере эффекта  $d = 0,5$ , уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и мощности теста 0,80 требуется включить примерно 53 пациента в каждую из групп, чтобы обеспечить достаточную статистическую мощность исследования. Таким образом, общее количество участников для исследования должно составлять около 105 человек.

Для оценки влияния типа лечения (валсартан vs сакубитрил/валсартан) на несколько зависимых переменных одновременно, таких как САД, ПД и КЖ по шкале EuroQoL, был проведен многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA). MANOVA используется для определения, оказывает ли независимая переменная (лечение) значительное влияние на комбинацию зависимых переменных. Перед выполнением анализа были проверены стандартные допущения для MANOVA. Проверка с использованием тестов Шапиро – Уилка показала, что данные для каждой зависимой переменной распределены нормально. Корреляционный анализ выявил, что зависимые переменные (САД, ПД и КЖ) не сильно коррелируют между собой, это позволяет применять MANOVA. Гомоскедастичность: тест Бартлетта подтвердил равенство ковариационных матриц. Различия при  $p < 0,05$  рассматривались как значимые. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (ООО Статтех, Россия).

### Результаты

Всего было включено в исследование 105 человек, из которых 57,1 % завершили исследование в соответствии с протоколом. Из 105 человек у 45 исходно оказалось повышенным ДАД ( $\geq 90$  мм рт.ст.). Таким образом, только



60 пациентов с ИСАГ включили в анализ эффективности: в группе валсартана – 32 пациента и в группе сакубитрила/валсартана – 28 пациентов. Средний возраст пациентов составил  $67,9 \pm 2,1$  года (табл. 1).

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ эффективности

Показатель	Валсартан ( <i>n</i> = 32)	Сакубитрил/ валсартан ( <i>n</i> = 28)	<i>p</i>
Возраст, лет	$68,67 \pm 2,89$	$67,45 \pm 2,35$	0,38
Мужской пол, <i>n</i> (%)	15 (46,9)	13 (46,4)	0,33
Рост, м	$156,22 \pm 8,36$	$154,45 \pm 8,62$	0,39
Артериальная гипертензия, продолжительность, лет	$9,1 \pm 2,17$	$9,5 \pm 2,20$	0,54
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	10 (31,3)	8 (28,6)	0,71
Ожирение, <i>n</i> (%)	17 (53,1)	15 (53,6)	0,64
Курение, <i>n</i> (%)	9 (28,1)	12 (42,9)	0,36
Офисное САД, мм рт.ст.	$157,6 \pm 8,34$	$156,9 \pm 7,99$	0,57
Офисное ДАД, мм рт.ст.	$71,2 \pm 7,67$	$70,8 \pm 7,17$	0,62
ПД, мм рт.ст., по данным СМАД	$55,6 \pm 7,65$	$55,8 \pm 7,13$	0,19
САД, мм рт.ст., по данным СМАД			
Суточное	$147,5 \pm 12,4$	$146,7 \pm 11,9$	0,39
Дневное время	$149,9 \pm 11,78$	$149,0 \pm 11,03$	0,18
Ночное время	$130,9 \pm 12,77$	$131,5 \pm 12,08$	0,56
ДАД, мм рт.ст., по данным СМАД			
Суточное	$66,7 \pm 10,35$	$67,2 \pm 10,78$	0,23
Дневное время	$68,3 \pm 10,88$	$68,9 \pm 10,04$	0,37
Ночное время	$62,8 \pm 11,14$	$63,3 \pm 11,01$	0,22

Большинство пациентов – женщины, не страдающие СД. Большинство мужчин, включенных в исследование, курили. Группы лечения были исходно сопоставимы по офисному АД, а также отсутствовали достоверные различия по величине среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД. Средняя продолжительность АГ составляла 9,1 года; 76,2 % пациентов ранее получали антигипертензивную терапию.

Динамика среднесуточного САД по месяцам представлена в табл. 2 и 3.

Среднесуточное САД по данным СМАД через 12 месяцев терапии было значительно ниже в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана ( $p < 0,05$ ). Среднесуточное САД снизилось на  $14,5 \pm 12,3$  мм рт.ст. в группе сакубитрил/валсартана по сравнению с  $9,2 \pm 11,1$  мм рт.ст. в группе валсартана ( $p < 0,01$ ).

Целевые показатели среднесуточного САД по данным СМАД (САД  $< 130$  мм рт.ст.) были зарегистрированы через 3 месяца у 56,3 % ( $n = 18$ ) пациентов из группы сакубитрила/валсартана и у 39,3 % ( $n = 11$ ) пациентов группы валсартана ( $p < 0,05$ ). Всем участникам, не достигшим по данным СМАД целевого уровня САД, была скорректирована схема медикаментозной терапии: был добавлен амлодипин в дозе 5 мг. В группе валсартана с 3-го по 6-й месяц отмечался эффект «ускользания» у 10 пациентов. В группе сакубитрила/валсартана феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта

не наблюдался. Через 12 месяцев лечения у 81,3 % ( $n = 26$ ) пациентов группы валсартана и у 96,4 % ( $n = 27$ ) группы сакубитрила/валсартана были достигнуты целевые показатели среднесуточного САД по данным СМАД ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2  
Эффективность сакубитрила/валсартана по данным СМАД

Период наблюдения	САД, мм рт.ст., группа валсартана ( $n = 32$ )	САД, мм рт.ст., группа сакубитрила/валсартана ( $n = 28$ )
1 месяц	147,5 ± 12,4	146,7 ± 11,9
3 месяца	144,0 ± 11,7	140,6 ± 10,5
6 месяцев	140,1 ± 10,8	135,5 ± 10,1
12 месяцев	139,3 ± 11,1	130,5 ± 9,7

Таблица 3  
Динамика изменений среднесуточного САД по месяцам

Период наблюдения	ΔСАД (валсартан)	ДИ (валсартан)	ΔСАД (сакубитрил/валсартан)	ДИ (сакубитрил/валсартан)	$p$
3 месяца	8,2	4,74–11,66	16,2	11,78–20,62	<0,05
6 месяцев	4,7	1,50–7,90	10,1	7,02–13,18	<0,05
12 месяцев	0,8	0,44–1,16	5,0	2,78–7,22	<0,01

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал.

Через 1 месяц в обеих группах наблюдалось небольшое снижение ПД. ПД снизилось на 1,4 мм рт.ст. в группе валсартана и на 3,0 мм рт.ст. в группе сакубитрила/валсартана. Эти изменения свидетельствуют о начале положительного влияния лечения на сосудистую жесткость. Через 3 месяца в группе сакубитрила/валсартана снижение ПД было более выраженным по сравнению с группой валсартана. ПД снизилось на 2,7 мм рт.ст. в группе сакубитрила/валсартана против 1,4 мм рт.ст. в группе валсартана. Это указывает на более быстрое улучшение сосудистого тонуса у пациентов, принимавших сакубитрил/валсартан. Через 6 месяцев в группе сакубитрила/валсартана продолжилось снижение ПД до 50,4 мм рт.ст., что составляет суммарное снижение на 5,4 мм рт.ст. по сравнению с исходными показателями. В группе валсартана снижение было менее выраженным – 2,5 мм рт.ст. за 6 месяцев. Самые значительные изменения наблюдались в конце периода наблюдения. ПД в группе сакубитрила/валсартана снизилось на 11,0 мм рт.ст. (до 44,8 мм рт.ст.), что указывает на выраженное улучшение сосудистой жесткости и снижение нагрузки на сердечно-сосудистую систему. В группе валсартана снижение составило 7,2 мм рт.ст., что также свидетельствует о положительном эффекте, но менее выраженном по сравнению с группой сакубитрила/валсартана ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

По результатам оценки по визуальной аналоговой шкале здоровья EuroQo пациенты, принимавшие сакубитрил/валсартан, показали значительное улучшение самооценки своего здоровья. В начале исследования средний показатель VAS составлял 60/100 в обеих группах. Через 12 месяцев у пациентов группы сакубитрила/валсартана этот показатель увеличился до 80/100, в то время как в группе валсартана – до 70/100. Разница в 10 пунктов между

группами может указывать на более выраженный терапевтический эффект сакубитрила/валсартана в улучшении общего состояния здоровья пациентов ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

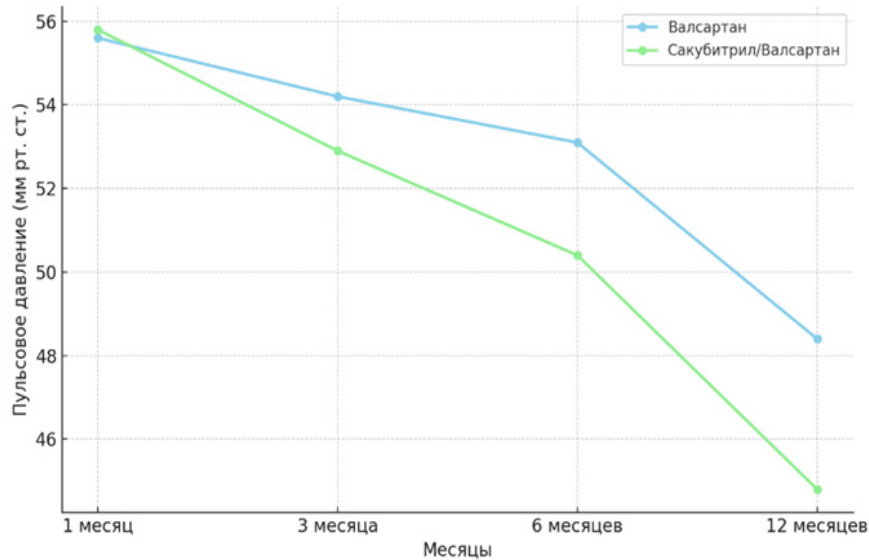


Рис. 1. Изменение пульсового давления по месяцам

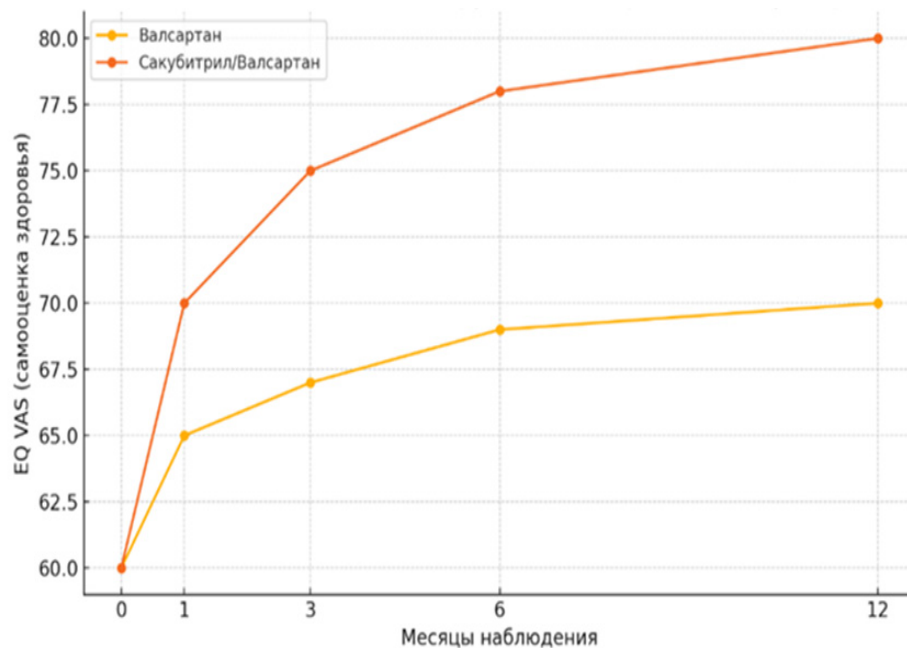


Рис. 2. Изменение качества жизни (EQ VAS) в группах валсартана и сакубитрила/валсартана

Мультивариативный анализ показал значительное влияние лечения на совокупность всех зависимых переменных (Wilks' lambda = 0,5351,  $F(3, 55) = 15,93$ ;  $p < 0,001$ ). Это говорит о том, что тип лечения оказывает значимое влияние на комбинацию всех трех зависимых переменных (табл. 4, 5).

Таблица 4

## Результаты мультивариативных тестов (MANOVA)

Тест	Значение	F-значение	Степень свободы	p-value
Wilks' lambda	0,5351	15,93	3, 55	<0,001
Pillai's trace	0,4649	15,93	3, 55	<0,001
Hotelling-Lawley trace	0,8687	15,93	3, 55	<0,001
Roy's greatest root	0,8687	15,93	3, 55	<0,001

Таблица 5

## Результаты однофакторного анализа (ANOVA)

Зависимая переменная	F-статистика	p-value	Частичная $\eta^2$
САД после лечения	8,67	0,003	0,20
Пульсовое давление	10,45	0,001	0,24
Качество жизни	5,32	0,023	0,15

Все мультивариативные тесты показали значимое влияние лечения на САД, ПД и КЖ. На основе этих результатов был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для каждой зависимой переменной отдельно, чтобы определить, какие переменные были значимо затронуты. САД после лечения: лечение сакубитрилом/валсартаном привело к значительному снижению САД по сравнению с валсартаном ( $p = 0,003$ ). Частичная  $\eta^2 = 0,20$  указывает на то, что 20 % вариации в уровне САД можно объяснить типом лечения. Снижение ПД также было более выраженным в группе сакубитрила/валсартана ( $p = 0,001$ ), что указывает на значительное улучшение состояния сосудистой системы. Частичная  $\eta^2 = 0,24$  говорит о том, что лечение объясняет 24 % вариации в ПД. КЖ по шкале EuroQol: пациенты, принимавшие сакубитрил/валсартан, показали большее улучшение КЖ по сравнению с валсартаном ( $p = 0,023$ ). Полученные данные подчеркивают дополнительные преимущества данного лечения для общего самочувствия пациентов.

## Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает значительные терапевтические преимущества сакубитрила/валсартана в лечении ИСАГ у пожилых пациентов. Этот комбинированный препарат продемонстрировал превосходство по сравнению с валсартаном как в снижении среднесуточного АД, так и в улучшении общего самочувствия пациентов. Результаты статистического анализа подтверждают эффективность сакубитрила/валсартана в лечении пациентов с ИСАГ. Значительное снижение САД и ПД, а также улучшение КЖ указывают на более выраженный терапевтический эффект по сравнению с валсартаном. Пациенты, получавшие сакубитрил/валсартан, показали более выраженное снижение среднесуточного САД и достигли целевых значений АД в большем проценте случаев, что указывает на высокую антигипертензивную активность данного препарата.

Снижение артериального давления у пациентов с ИСАГ является ключевым фактором в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Наши результаты показали, что через 12 месяцев лечения у 96,4 % пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, было достигнуто целевое среднесуточное САД по данным СМАД, что согласуется с результатами других исследований, таких как PARAGON-HF, в ко-

торых сообщалось о значительном снижении АД и улучшении сердечно-сосудистого прогноза у пациентов, принимающих данный препарат [14].

Особый интерес представляет снижение ПД, наблюдаемое у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан. ПД является важным маркером сосудистой жесткости и предиктором сердечно-сосудистых рисков, особенно у пожилых пациентов с АГ. ПД является ключевым индикатором состояния сосудистой системы. В нашем исследовании через 12 месяцев терапии ПД снизилось на 11 мм рт.ст. у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, что указывает на улучшение эластичности сосудов. Эти результаты согласуются с данными других исследований, где также было показано, что сакубитрил/валсартан более эффективно снижает ПД по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [8].

Помимо влияния на АД и сосудистую жесткость, важным результатом нашего исследования является улучшение КЖ пациентов. Согласно шкале EuroQol (VAS) пациенты, получавшие сакубитрил/валсартан, отметили значительное улучшение самочувствия. Этот эффект можно связать как с эффективным контролем АД, так и с уменьшением ПД, что снижает нагрузку на сердце и улучшает общую физическую активность. В исследовании Y. Ню и соавторов (2019), аналогичном нашему, было продемонстрировано, что пациенты, принимающие сакубитрил/валсартан, показали значительное улучшение КЖ по сравнению с пациентами, принимающими другие антигипертензивные препараты [15]. Кроме того, снижение сосудистой жесткости и ПД играет ключевую роль в предотвращении осложнений, таких как сердечная недостаточность и инсульт. В исследовании, проведенном O. Supasyndh и соавторами (2017), было продемонстрировано, что сакубитрил/валсартан более эффективно снижает сосудистую жесткость у пожилых пациентов с ИСАГ, что подтверждает наши выводы [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что сакубитрил/валсартан может быть предпочтительным выбором для пациентов с АГ, особенно при необходимости более строгого контроля АД и улучшения общего состояния здоровья.

Данные исследования также продемонстрировали улучшение КЖ пациентов, что может быть связано с более эффективным контролем АД и снижением риска развития осложнений, таких как сердечная недостаточность, инсульт и инфаркт миокарда. Сакубитрил/валсартан показал хорошую переносимость. Это делает его подходящим для длительной терапии у пожилых пациентов с ИСАГ.

### **Ограничения исследования**

Во-первых, количество участников исследования было относительно небольшим, что могло повлиять на статистическую значимость некоторых результатов. Во-вторых, период наблюдения составил всего 12 месяцев, что не позволяет оценить долгосрочные эффекты терапии. Однако, несмотря на эти ограничения, полученные данные свидетельствуют о том, что сакубитрил/валсартан является перспективным препаратом для лечения ИСАГ у пожилых пациентов.

### **Заключение**

Сакубитрил/валсартан в дозе 200 мг/сут продемонстрировал более высокую эффективность в снижении АД по сравнению с валсартаном в дозе

160 мг/сут у пациентов с ИСАГ. Также прием препарата способствовал улучшению КЖ пациентов и имел приемлемый профиль безопасности.

### Список литературы

1. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. [et al.]. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) // *J Hypertens.* 2023. Vol. 41 (12). P. 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480 [Erratum in: *J Hypertens.* 2024. Vol. 1, № 42(1). P. 194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621].
2. Леонова М. В. Особенности и проблемы лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов // *Медицинский совет.* 2023. № 13. С. 16–23. doi: 10.21518/ms2022-056
3. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. [и др.]. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
4. Hypertension. 4th ed. / ed. by Bakris G. L., Sorrentino M., Laffin L. J. Elsevier eBooks+, Elsevier – OHCE, 2023.
5. McMurray J. J., Packer M., Desai A. S. [et al.]. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371 (11). P. 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
6. Пристром М. С., Штонда М. В., Семененков И. И. Изолированная систолическая артериальная гипертензия: взгляд на лечение в амбулаторной практике // *Лечебное дело.* 2018. № 5 (63). С. 5–19. EDN: BBSSAF
7. Solomon S. D., McMurray J. J. V., Anand I. S. [et al.]. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 81 (17). P. 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. PMID: 31475794
8. Ouppatham Supasynhd, Jian'an Wang, Kudsia Hafeez [et al.]. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients ( $\geq 65$  Years) With Systolic Hypertension // *American Journal of Hypertension.* 2017. Vol. 30, iss. 12. P. 1163–1169. doi: 10.1093/ajh/hpx111
9. Huo Y., Li W., Webb R. [et al.]. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019. Vol. 21 (1). P. 67–76. doi: 10.1111/jch.13437
10. Рязанов А. С., Капитонов К. И., Макаровская М. В. [и др.]. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020. Т. 75, № 5. С. 514–522. doi: 10.15690/vramn1462
11. Рязанов А. С., Мельникова Л. В., Макаровская М. В. [и др.]. Эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* 2024. Т. 30, № 2. С. 198–206. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2375
12. Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Балеева Л. В. *Тактика врача-кардиолога : практическое руководство.* М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022.
13. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life // *Health Policy.* 1990. Vol. 16 (3). P. 199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
14. Solomon S. D., McMurray J. J. V., Anand I. S. [et al.]. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381 (17). P. 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655

15. Huo Y., Li W., Webb R. [et al.]. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized double-blind 8-week study // *J Clin Hypertens*. 2019. Vol. 21 (1). P. 67–76. doi: 10.1111/jch.13437

## References

1. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480 [Erratum in: *J Hypertens*. 2024;1(42):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621].
2. Leonova M.V. Features and problems of treating arterial hypertension in elderly patients. *Meditinskiy sovet = Medical council*. 2023;13:16–23. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2022-056
3. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
4. Bakris G.L., Sorrentino M., Laffin L.J. (eds.). *Hypertension*. 4th ed. Elsevier eBooks+, Elsevier – OHCE, 2023.
5. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
6. Pristrom M.S., Shtonda M.V., Semenkov I.I. Isolated systolic hypertension: a look at treatment in outpatient practice. *Lechebnoe delo = Medical practice*. 2018;(5):5–19. (In Russ.). EDN: BBSSAF
7. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;81(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. PMID: 31475794
8. Ouppatham Supasyndh, Jian'an Wang, Kudsia Hafeez et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥65 Years) With Systolic Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(12):1163–1169. doi: 10.1093/ajh/hpx111
9. Huo Y., Li W., Webb R. et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):67–76. doi: 10.1111/jch.13437
10. Ryazanov A.S., Kapitonov K.I., Makarovskaya M.V. et al. Results of the use of angiotensin receptor inhibitors and neprilysin in secondary functional mitral regurgitation in outpatient settings. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(5):514–522. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1462
11. Ryazanov A.S., Mel'nikova L.V., Makarovskaya M.V. et al. Efficacy of sacubitril/valsartan compared with valsartan in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2024;30(2):198–206. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2024-2375
12. Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Baleeva L.V. *Taktika vracha-kardiologa: prakticheskoe rukovodstvo = Cardiologist's tactics: a practical guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)
13. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
14. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655

15. Huo Y., Li W., Webb R. et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized double-blind 8-week study. *J Clin Hypertens*. 2019;21(1):67–76. doi: 10.1111/jch.13437

#### Информация об авторах / Information about the authors

***Алексей Сергеевич Рязанов***

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, строение 1)

E-mail: alexeydoc72@yandex.ru

***Aleksey S. Ryazanov***

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of general medical practice and outpatient therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (building 1, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russia)

***Мария Владимировна Макаровская***

кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, строение 1); врач функциональной диагностики, Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения Москвы (Россия, г. Москва, Крылатские холмы, 3)

E-mail: marja.makarovska@mail.ru

***Mariya V. Makarovskaya***

Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of general medical practice and outpatient therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (building 1, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russia); functional diagnostics physician, Clinical and Diagnostic Center No. 4 of Moscow Department of Health (3 Krylatskiye kholmy, Moscow, Russia)

***Николай Алексеевич Анисимов***

преподаватель кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, строение 1); врач-методист, Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения Москвы (Россия, г. Москва, Крылатские холмы, 3)

E-mail: drLg@yandex.ru

***Nikolay A. Anisimov***

Lecturer of the sub-department of medical practice and outpatient therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (building 1, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russia); physician-methodologist, Clinical and Diagnostic Center No. 4 of Moscow Department of Health (3 Krylatskiye kholmy, Moscow, Russia)

***Людмила Владимировна Мельникова***

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, строение 1)

E-mail: melnikovalv@rmapo.ru

***Lyudmila V. Mel'nikova***

Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of general medical practice and outpatient therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (building 1, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russia)



**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 17.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 02.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 23.06.2025**

# АНАТОМИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ

---

## ANATOMY AND ANTHROPOLOGY

УДК 611.9 (045)

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-9

### Закономерности изменчивости форм стоп и кистей у девушек 17–20 лет Саратовского региона

Л. В. Музурова<sup>1</sup>, О. А. Фомкина<sup>2</sup>, И. Е. Кочелаевская<sup>3</sup>, Ю. А. Гладилин<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup>Саратовский государственный медицинский университет  
имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>3</sup>Саратовская межрайонная детская поликлиника, Саратов, Россия

<sup>1</sup>lmuzurova@yandex.ru, <sup>2</sup>oafomkina@mail.ru,

<sup>3</sup>irinasaratov21@mail.ru, <sup>4</sup>sgmu.anatomy64@yandex.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Юношеский возрастной период вызывает наибольший интерес для исследования, так как именно он является переломным в индивидуальном развитии человека. Цель исследования – выявить закономерности изменчивости форм стоп и кистей у девушек 17–20 лет Саратовского региона. *Материалы и методы.* Объектом исследования послужили 229 девушек 18–19 лет – студенток Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, являющихся коренными жителями Саратовской области. По отпечатку стопы определяли ее тип: египетская, римская или греческая. По отпечатку кисти определяли ее морфологический тип: ульнарный, радиальный или неопределенный. *Результаты.* Самой распространенной формой кисти у девушек является радиальная (49,8 %). Более чем у половины девушек форма правой и левой кистей одинаковая – радиальная. Наиболее частым вариантом при разных формах правой и левой кистей было сочетание радиальной и ульнарной форм (20,1 %). При этом вариант, когда правая кисть имеет радиальную, а левая – ульнарную форму, встречается в 6,7 раза чаще обратного сочетания. Преобладающей формой стопы является римская, когда большой палец примерно равен второму (47,1 %). Более чем у двух третей девушек форма правой и левой стоп одинакова – чаще это римские или египетские стопы. Самым частым вариантом при разных формах стоп было сочетание египетской и римской стоп (14 %). Различий по преобладанию какой-либо из названных форм с одной из сторон при таком сочетании не обнаружено. *Выводы.* Сочетанная изменчивость форм кистей и стоп показала, что преобладающими вариантами являются: сочетание радиальных кистей с египетскими стопами, а также сочетание радиальной и ульнарной кистей с римскими стопами. Замечено, что девушки с кистями ульнарной формы, также как и девушки, чьи кисти были радиальными и ульнарными (независимо от стороны наблюдения), в 100 % случаев имели римские стопы.

**Ключевые слова:** форма стоп, форма кистей, изменчивость, юношеский возраст, антропометрия

---

© Музурова Л. В., Фомкина О. А., Кочелаевская И. Е., Гладилин Ю. А., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Для цитирования: Музурова Л. В., Фомкина О. А., Кочелаевская И. Е., Гладиллин Ю. А. Закономерности изменчивости форм стоп и кистей у девушек 17–20 лет Саратовского региона // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 98–108. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-9

## Patterns of variability in the shapes of feet and hands in girls aged 17–20 years in Saratov region

L.V. Muzurova<sup>1</sup>, O.A. Fomkina<sup>2</sup>, I.E. Kochelaevskaya<sup>3</sup>, Yu.A. Gladilin<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>3</sup>Saratov Interdistrict Children's Clinic, Saratov, Russia

<sup>1</sup>lmuzurova@yandex.ru, <sup>2</sup>oafomkina@mail.ru,

<sup>3</sup>irinasaratov21@mail.ru, <sup>4</sup>sgmu.anatomy64@yandex.ru

**Abstract.** *Background.* The youthful age period is of the greatest interest for research, since it is he who is a turning point in the individual development of a person. The purpose of the study is to identify the patterns of variability in the shapes of the feet and hands of girls 17–20 years old in Saratov region. *Materials and methods.* The object of the study was 229 girls 18–19 years old students of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, who are the indigenous inhabitants of Saratov region. The foot print determined its type: Egyptian, Roman or Greek. The brush imprint was used to determine its morphological types: ulnar, radial or indeterminate. *Results.* The most common form of the hand in girls is radial (49.8 %). More than half of the girls have the same shape of the right and left hands – radial. The most common option for different forms of the right and left hands was a combination of radial and ulnar forms (20.1 %). In this case, the option when the right hand has a radial, and the left – ulnar form, occurs 6.7 times more often than the reverse combination. The predominant shape of the foot is Roman, when the thumb is approximately equal to the second (47.1 %). More than two-thirds of girls have the same shape of the right and left feet – more often these are Roman or Egyptian feet. The most common option was a combination of Egyptian and Roman feet (14 %). There were no differences in the prevalence of any of these forms on one side with this combination. *Conclusions.* The combined variability of the shapes of the brushes and feet showed that the predominant options are: a combination of radial brushes with Egyptian feet, as well as a combination of radial and ulnar brushes with Roman feet. It has been noted that girls with ulnar brushes, as well as girls whose brushes were radial and ulnar (regardless of the side of observation) in 100 % of cases had Roman feet.

**Keywords:** foot shape, brush shape, variability, adolescence, anthropometry

**For citation:** Muzurova L.V., Fomkina O.A., Kochelaevskaya I.E., Gladilin Yu.A. Patterns of variability in the shapes of feet and hands in girls aged 17–20 years in Saratov region. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(3):98–108. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-9

## Введение

Возрастная изменчивость тела человека на протяжении многих лет побуждает проводить исследования в области медицинской антропологии. Юношеский возрастной период вызывает наибольший интерес для исследования, так как именно он является переломным в индивидуальном развитии человека [1]. Во многих регионах на протяжении последних десятилетий проводятся исследования физического развития, конституциональных и соматотипических особенностей населения.

Ученые постоянно анализируют изменения в физическом здоровье населения, выявляют тенденции этих изменений, изучают факторы, влияющие на морфологические изменения и сочетанную индивидуальную изменчивость. На территории России морфологи выявляют региональные особенности индивидуальной изменчивости строения тела человека и варианты его физического развития [2, 3]. Однако вопрос о сочетанной изменчивости форм кистей и стоп остается открытым. И это говорит о необходимости обновления накопленной научной информации.

Цель – выявить закономерности изменчивости форм стоп и кистей у девушек 17–20 лет Саратовского региона.

### Материалы и методы

Объектом исследования послужили 229 девушек 18–19 лет – студенток Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, являющихся коренными жителями Саратовской области. Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 Конституции РФ. В связи с тем, что вариационно-статистическая обработка морфометрических параметров девушек показала их статистически незначимые возрастные различия, они были объединены в одну возрастную группу – группа юношеского периода.

Получали отпечаток стопы – плантограмму, на которой по длине пальцев выделяли три типа стопы [4]:

1. Египетский тип стопы (египетская стопа). В порядке убывания следуют первый, второй, третий, четвертый и пятый пальцы стопы.
2. Римский тип, или прямоугольный тип (римская стопа). Все пальцы примерно одинаковой длины. Первый палец практически равен второму, далее по убыванию, но без сильных различий: третий, четвертый, пятый.
3. Греческий тип стопы (греческая стопа). Второй по счету палец длиннее первого и третьего пальцев стопы. За ними в порядке убывания следуют четвертый и пятый.

Получали отпечаток кисти, по которому определяли морфологические типы кисти:

1. Локтевой (ульнарный, U) тип – длина пальцев соотносится следующим образом:  $III > IV > II > V > I$ ;
2. Лучевой (радиальный, R) тип – длина пальцев соотносится следующим образом:  $III > II > IV > V > I$ ;
3. Неопределенный (N) тип,  $R = U$

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Statistica-6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows-2000. Рассчитывали частоту встречаемости (%), из-за небольшого размера выборки для сравнения частот встречаемости признака использовали критерий Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В изученной выборке без учета билатеральных особенностей самой распространенной формой кисти у девушек является радиальная (49,8 %), далее следует ульнарная (встречается в 1,7 раза реже – у 29 % девушек) и реже

всего встречается неопределенная форма (21,2 %) ( $p < 0,05$ ). Справа преимущественной формой кисти, как и в целой выборке, является радиальная (61,1 %), слева ульнарная (42,4 %). Билатеральные различия частоты встречаемости радиальной и ульнарной форм статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Неопределенная форма кисти встречается справа и слева с примерно одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1  
Частота встречаемости морфологических форм кистей у девушек

Кисть	n	Радиальная (R)		Ульнарная (U)		Неопределенная (R = U)	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Правая	229	140	61,1	36	15,7	53	23,1
Левая	229	88	38,4*	97	42,4*	44	19,2
Обобщенно	458	228	49,8	133	29,0	97	21,2

**Примечание.** \* Различия частоты встречаемости форм правой и левой кистей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

У 130 (56 %) девушек форма правой и левой кистей одинаковая: статистически значимо чаще это радиальная форма (34,5 %;  $p < 0,05$ ), реже неопределенная или ульнарная. Последние встречались примерно с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ), соответственно 29 и 22 % (табл. 2, рис. 1,а). Сочетание радиальной и ульнарной форм кистей наблюдалось у 46 (21 %) девушек. Отмечено, что вариант, когда правая кисть имеет радиальную, а левая – ульнарную форму, встречается в 6,7 раза чаще ( $p < 0,05$ ). Комбинация неопределенной и ульнарной форм отмечена у 28 (12,2 %) девушек: вариант, когда правая кисть имеет неопределенную, а левая – ульнарную форму, зафиксирован в 29,5 раза чаще ( $p < 0,05$ ). Сочетание радиальной и неопределенной форм встречается в 25 (11 %) случаях: вариант, когда правая кисть чаще имеет радиальную формы, а левая – неопределенную встречается в 5,4 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2  
Частота встречаемости различных сочетаний форм правой и левой кистей (n = 229)

Вариант изменчивости форм кистей	Форма правой кисти	Форма левой кисти	Частота встречаемости	
			Абс.	%
Радиальная форма с обеих сторон	Неопределенная	Радиальная	79	34,5
Ульнарная форма с обеих сторон	Ульнарная	Ульнарная	29	12,7
Неопределенная форма с обеих сторон	Неопределенная	Неопределенная	22	9,6
Сочетание радиальной и ульнарной форм	Радиальная	Ульнарная	40	17,5
	Ульнарная	Радиальная	6	2,6
Сочетание неопределенной и ульнарной формы	Неопределенная	Ульнарная	27	11,8
	Ульнарная	Неопределенная	1	0,4
Сочетание радиальной и неопределенной форм	Неопределенная	Радиальная	4	1,7
	Радиальная	Неопределенная	21	9,2

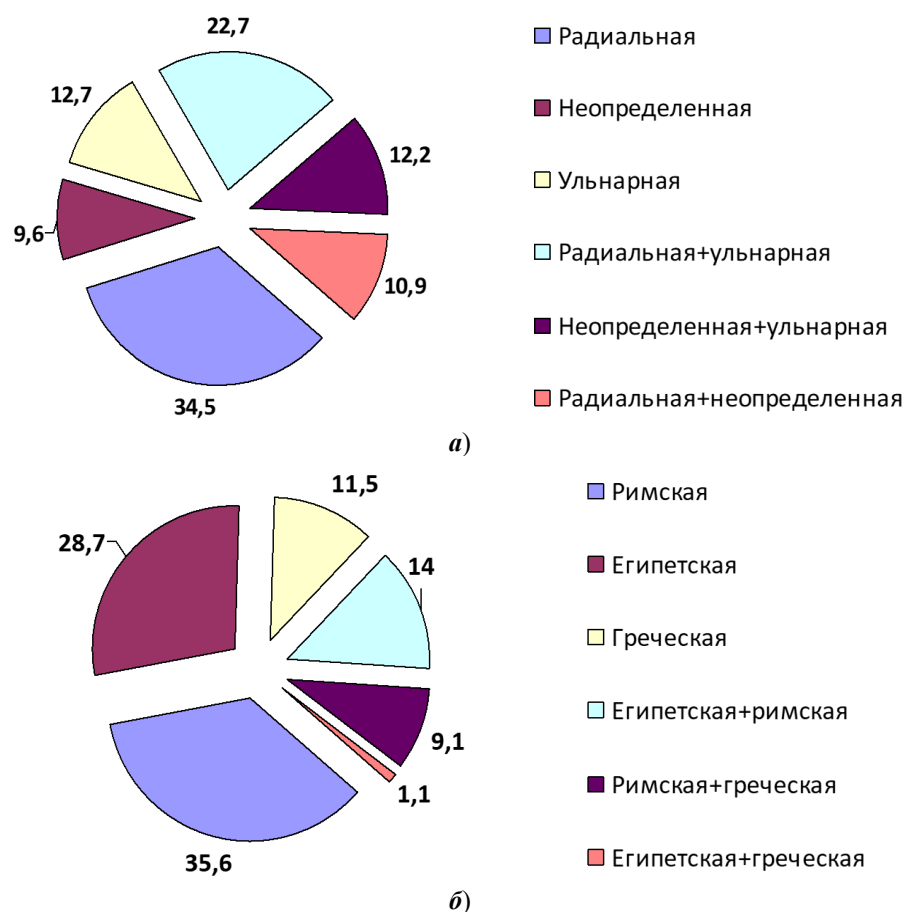


Рис. 1. Частота встречаемости различных сочетаний форм, %:  
**а** – правой и левой кистей; **б** – правой и левой стоп

Самой распространенной формой стопы у девушек без учета билатеральных особенностей является римская (47,1 %), далее следует египетская (встречается в 1,3 раза реже – в 36,2 % случаев) и реже всего встречается греческая форма (16,7 %) ( $p < 0,05$ ). Билатеральные различия частоты встречаемости различных форм стоп статистически незначимы, т.е. каждая выделенная форма встречается справа и слева примерно с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3  
 Частота встречаемости морфологических форм стоп у девушек, %

Стопа	n	Египетская		Римская		Греческая	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Правая	174	64	36,8	84	48,3	26	14,9
Левая	174	62	35,6	80	46	32	18,4
Обобщенно	348	126	36,2	164	47,1	58	16,7

У 132 (75,8 %) девушек форма правой и левой стоп одинаковая. Встречаемость римской и египетской форм примерно одинаковая ( $p > 0,05$ ), при

этом варианты, когда обе стопы римские или египетские встречаются соответственно в 3 и 2,5 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем греческие стопы. Сочетание египетской и римской стоп наблюдалось у 24 (14,0 %) девушек, различий по преобладанию какой-либо из названных форм с одной из сторон при таком сочетании не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Комбинация римской и греческой форм отмечена у 16 (9,1 %) девушек, различий по преобладанию какой-либо из названных форм при такой комбинации также не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Сочетание египетской и греческой форм встретилось только у 2 (1,1 %) девушек, при этом правая стопа всегда была египетской формы (табл. 4, рис. 1,б)

Таблица 4

Частота встречаемости различных сочетаний  
форм правой и левой стоп ( $n = 174$ )

Вариант изменчивости форм кистей	Форма правой стопы	Форма левой стопы	Частота встречаемости	
			Абс.	%
Римская форма обеих стоп	Римская	Римская	62	35,6
Египетская форма обеих стоп	Египетская	Египетская	50	28,7
Греческая форма с обеих сторон	Греческая	Греческая	20	11,5
Сочетание египетской и римской форм стоп	Египетская	Римская	12	7,0
	Римская	Египетская	12	7,0
Сочетание римской и греческой форм стоп	Римская	Греческая	10	5,7
	Греческая	Римская	6	3,4
Сочетание египетской и греческой форм стоп	Египетская	Греческая	2	1,1
	Греческая	Египетская	—	—

Сочетанная изменчивость форм кистей и стоп изучена у 174 девушек без учета билатеральной изменчивости (табл. 5). К наиболее частым вариантам относятся: сочетание радиальных кистей с египетскими стопами (21,3 % девушек) и сочетание радиальной и ульнарной кистей с римскими стопами (19,5 % девушек). Наиболее редкими вариантами (менее 2 % случаев) являются: сочетание радиальных кистей с греческими стопами (0,6 %), неопределенных кистей с греческими и римскими стопами (1,1 % девушек) и неопределенных и ульнарных кистей с египетскими и греческими стопами (1,1 % девушек). Отмечено, что девушки с кистями ульнарной формы, также как и девушки, чьи кисти были радиальными и ульнарными (независимо от стороны наблюдения) в 100 % случаев имели римские стопы.

Изучение индивидуальной и сочетанной изменчивости структур опорно-двигательного аппарата вызывает несомненный интерес не только морфологов, антропологов, но и ортопедов и травматологов, так как стопа представляет собой пружинящий аппарат, определяет плавность ходьбы и варианты индивидуальной изменчивости, которые могут формировать патологии [5].

По данным многих авторов, наиболее часто встречается египетская стопа (63,5–70,0 %); греческая и прямоугольная формы определяются в 3,5 раза реже и с одинаковой частотой [6–9].

Таблица 5

Частота встречаемости вариантов сочетанной изменчивости форм кистей и стоп, % (n=174)

Вариант изменчивости кисти	Стопа					
	рим-рим (n = 62)	е-е (n = 50)	г -г (n = 20)	е-рим, рим-е (n = 24)	рим-г, г-рим (n = 16)	е-г (n = 2)
рад-рад (n = 60)	–	<b>21,3</b>	0,6	6,9	5,7	–
н-н (n = 18)	–	–	9,2	–	1,1	–
у-у (n = 22)	12,6	–	–	–	–	–
рад-у и у-рад (n = 34)	<b>19,5</b>	–	–	–	–	–
н-у и у-н (n = 19)	–	7,5	–	–	2,3	1,1
рад-н и н-рад (n = 21)	3,4	–	1,7	6,9	–	–

**Примечание:** рад – радиальная, н – неопределенная, у – ульнарная, рим – римская, е – египетская, г – греческая.

По данным Г. Ш. Набиулиной, С. С. Плаксина и И. А. Обухова (2016) [9], деформация 1 луча стопы наиболее часто встречается при ее египетском типе, это обусловило повторное оперативное вмешательство в 37,5 % случаев. О. В. Коннова и соавторы (2008) указали на преобладание у египетской стопы величины угла отклонения I пальца, это позволяет говорить о необходимости проводить профилактические мероприятия в случае выявления предрасположенности к той или иной патологии и разрабатывать методы целенаправленного воздействия на гармоничность развития опорно-двигательного аппарата [8, 11]. В литературе также есть сведения о том, что стопа без патологических изменений встречается только у людей с египетской формой. Деформации поперечного и продольно-поперечного (комбинированного) характера наиболее типичны для греческой и прямоугольной форм [7].

По данным О. В. С. И. Абууф, М. В. Шманько, Э. Р. Браун (2023) [11], греческий тип стопы является фактором риска для развития поперечного плоскостопия.

Кисть человека – уникальный высокоспециализированный орган труда. Ее морфологические и функциональные особенности обеспечивают возможность совершать разнообразные движения, а индивидуальные особенности формы и соотношения отделов – различный потенциал действия кисти у разных людей, что в целом определяет социальную адаптацию человека, успешность его профессиональной, повседневной, спортивной и творческой деятельности [12–15]. Впервые понятие и критерии морфологических типов кисти ввел А. Ecker (1875), который также описал их филогенетические, расовые и индивидуальные особенности [16]. С типом кисти тесно взаимосвязаны ее внешние морфологические характеристики, например, кисти ульнарного типа широкие и короткие, радиального типа – более узкие [17]. Формирование различных типов кисти обусловлено влиянием гормонов, [18, 19]. Вариации формы кисти, геометрия крайних лучей (II, V пястных костей и соответствующих им пальцев), обусловлены гетерохронией, а также ульнарно-радиальной направленностью процессов развития и роста элементов лучей [20]. Результаты исследования Р. М. Хайруллина (2001) [19] свидетельствуют о выраженной специфичности морфологических типов кисти в юношеском



периоде онтогенеза, заключающейся в преобладании радиального типа кисти у девушек и ульнарного – у юношей.

### Заключение

По материалам проведенного антропологического исследования закономерностей изменчивости форм стоп и кистей девушек Саратовского региона сформулированы следующие выводы:

1. Самой распространенной формой кисти у девушек является радиальная. Преимущественной формой правой кисти, как и в целой выборке, является радиальная, левой – ульнарная.

2. Более чем у половины девушек форма правой и левой кистей одинаковая – радиальная. Наиболее частым вариантом при разных формах правой и левой кистей было сочетание радиальной и ульнарной форм. При этом вариант, когда правая кисть имеет радиальную, а левая – ульнарную форму, встречается в 6,7 раза чаще обратного сочетания.

3. Преобладающей формой стопы является римская, когда большой палец примерно равен второму. Билатеральные различия частоты встречаемости различных форм стоп статистически незначимы.

4. Более чем у двух третей девушек форма правой и левой стоп одинаковая – чаще это римские или египетские стопы. Самым частым вариантом при разных формах стоп было сочетание египетской и римской стоп. Различий по преобладанию какой-либо из названных форм при таком сочетании не обнаружено.

5. Сочетанная изменчивость форм кистей и стоп показала, что преобладающими вариантами являются: сочетание радиальных кистей с египетскими стопами, а также сочетание радиальной и ульнарной кистей с римскими стопами. Замечено, что девушки с кистями ульнарной формы, также как и девушки, чьи кисти были радиальными и ульнарными (независимо от стороны наблюдения) в 100 % случаев имели римские стопы.

### Список литературы

1. Калмин О. В., Лукьяненко Д. А., Галкина Т. Н. [и др.]. Половые различия компонентного состава тела студентов-медиков юношеского возраста, проживающих в Пензенской области // Саратовский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 19, № 4. С. 390–394.
2. Москвина С. С. Организационные аспекты реализации национального проекта Здравоохранение в регионах Российской Федерации // Оргздрав: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2023. № 4 (34). С. 29–38.
3. Тутельян В. А., Никитюк Д. Б., Клочкова С. В. [и др.]. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике : метод. рекомендации. М. : Спорт, 2018. 64 с.
4. Козлов А. И. Изменение морфологии стопы под влиянием возраста, труда и спорта : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1987. 22 с.
5. Patel V., Vanani N., Patel M., Vagh Kh. Сравнительный анализ формирования стопы египетских и греческих бегунов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2019. Т. 14, № 2. С. 132–137.
6. Николенко В. Н., Коннова О. В. Сравнительная характеристика морфометрических параметров различных форм стоп девушек 17–19 лет // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 1. С. 20–23.

7. Джумок А. А., Холзер А. Н. Состояние свода стопы у детей 8–9 лет, занимающихся и не занимающихся спортом // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2013. № 7 (123). С. 211–213.
8. Коннова О. В., Алешкина О. Ю., Николенко В. И. [и др.]. Варианты изменчивости угла отклонения первого пальца при различных формах стоп у девушек 17–19 лет // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 474.
9. Насибуллина Г. Ш., Плаксина С. С., Обухов И. А. Клинические особенности и биомеханика рецидивов после реконструкции переднего отдела стопы // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы I Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 2016. С. 2076–2080.
10. Джумок А. А. Диагностика плоскостопия и проблема его коррекции у детей 9–10 лет, занимающихся большим теннисом // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2012. № 11 (93). С. 24–28.
11. Абууф О. В. С. И., Шманько М. В., Браун Э. Р. Форма стопы и поперечное плоскостопие // Медицина будущего : сб. науч. тр. Екатеринбург, 2023. С. 101–102.
12. Хайруллин Р. М. Анатомо-морфометрические закономерности изменчивости формы пальцев кисти человека и ее взаимосвязи с дерматоглифическим узором : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 344 с.
13. Бикбаева Т. С., Алешкина О. Ю., Николенко В. Н., Фомкина О. А. Половая изменчивость длин проксимальных фаланг 2–5 пальцев кисти и их взаимосвязи у людей 2 периода зрелого возраста // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–10. С. 2015–2018. EDN: UBPUOT
14. Волков-Дубровин В. П., Гудкова Л. К., Павловский О. М., Смирнова Н. С. Методика морфофизиологических исследований в антропологии. М. : Моск. ун-т, 1981. С. 103.
15. Шеромова Н. Н., Маясова Т. В. Типология строения кисти руки у студентов спортивного факультета // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. С. 50.
16. Barrett C. K., Case D. T. Use of 2D:4D Digit Ratios to Determine Sex // Journal of Forensic Sciences. 2014. Vol. 59 (5). P. 1315–1320. doi: 10.1111/1556-4029.12450
17. Blincoe H. Significant types of hands related to distal extent of digits // The Anatomical Record. 1959. Vol. 133 (3). P. 527–35. doi: 10.1002/ar.1091330306
18. Ермоленко А. С. Геометрический морфометрический анализ форм морфологических типов кисти человека по данным рентгенографии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. № 1-2. С. 29–36.
19. Хайруллин Р. М. Морфологические типы кисти в юношеском периоде индивидуального развития // Морфологические ведомости. 2001. № 1-2. С. 103–105.
20. Tickle C. How the embryo makes a limb: determination, polarity and identity // Journal of Anatomy. 2015. Vol. 227 (4). P. 418–30. doi: 10.1111/joa.12361

## References

1. Kalmin O.V., Luk'yanenko D.A., Galkina T.N. et al. Gender differences in body composition of adolescent medical students living in Penza region. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientific and medical journal*. 2023;19(4):390–394. (In Russ.)
2. Moskvina S.S. Organizational aspects of the implementation of the national project Healthcare in the regions of the Russian Federation. *Orgzdrav: novosti, mneniya, obucheniya. Vestnik VShOUZ = Orgzdrav: news, opinions, education. Bulletin of the Higher School of Healthcare Organization and Management*. 2023;(4):29–38. (In Russ.)
3. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. et al. *Ispol'zovanie metoda kompleksnoy antropometrii v sportivnoy i klinicheskoy praktike: metod. rekomendatsii =*

- Using the method of complex anthropometry in sports and clinical practice: methodological recommendations.* Moscow: Sport, 2018:64. (In Russ.)
4. Kozlov A.I. *Changes in foot morphology under the influence of age, work and sports.* PhD abstract. Kiev, 1987:22. (In Russ.)
  5. Patel V., Vanani N., Patel M., Vagh Kh. A comparative analysis of the foot formation of Egyptian and Greek runners. *Pedagogiko-psikhologicheskoe i mediko-biologicheskoe problemy fizicheskoy kul'tury i sporta = Pedagogy, psychological and medical-biological problems of physical education and sports.* 2019;14(2):132–137. (In Russ.)
  6. Nikolenko V.N., Konnova O.V. Comparative characteristics of morphometric parameters of different foot shapes in girls aged 17–19 years. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientific and medical journal.* 2009;5(1):20–23. (In Russ.)
  7. Dzhumok A.A., Kholzer A.N. The condition of the foot arch in 8-year-old children, both active and non-active. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye nauki = Bulletin of Tambov University. Series: Humanities.* 2013;(7):211–213. (In Russ.)
  8. Konnova O.V., Aleshkina O.Yu., Nikolenko V.I. et al. Variations in the variability of the angle of deviation of the first toe with different foot shapes in girls aged 17–19 years. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education.* 2015;(4):474. (In Russ.)
  9. Nasibullina G.Sh., Plaksina S.S., Obukhov I.A. Clinical features and biomechanics of recurrence after forefoot reconstruction. *Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya: materialy I Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. molodykh uchennykh i studentov = Current issues in modern medical science and healthcare: proceedings of the 1<sup>st</sup> International scientific and practical conference of young scientists and students.* Ekaterinburg, 2016:2076–2080. (In Russ.)
  10. Dzhumok A.A. Diagnosis of flat feet and the problem of its correction in children aged 10 years who play tennis. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta = Proceedings of the university named after P.F. Lesgraf.* 2012;(11):24–28. (In Russ.)
  11. Abuuf O.V.S.I., Shman'ko M.V., Braun E.R. Foot shape and transverse flatfoot. *Meditsina budushchego: sb. nauch. tr. = Medicine of the future: collected articles.* Ekaterinburg, 2023:101–102. (In Russ.)
  12. Khayrullin R.M. *Anatomical and morphometric patterns of variability of the shape of the fingers of the human hand and its relationship with the dermatoglyphic pattern.* DSc dissertation. Moscow, 2003:344. (In Russ.)
  13. Bikbaeva T.S., Aleshkina O.Yu., Nikolenko V.N., Fomkina O.A. Sexual variability in the lengths of the proximal phalanges of fingers 2–5 and their relationships in people in the second period of adulthood. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research.* 2015;(1–10):2015–2018. (In Russ.). EDN: UBPUOT
  14. Volkov-Dubrovin V.P., Gudkova L.K., Pavlovskiy O.M., Smirnova N.S. *Metodika morfofiziologicheskikh issledovaniy v antropologii = Methods of morphophysiological research in anthropology.* Moscow: Mosk. un-t, 1981:103. (In Russ.)
  15. Sheromova N.N., Mayasova T.V. Typology of hand structure in students of the sports faculty. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2018;(1):50. (In Russ.)
  16. Barrett C.K., Case D.T. Use of 2D:4D Digit Ratios to Determine Sex. *Journal of Forensic Sciences.* 2014;59(5):1315–1320. doi: 10.1111/1556-4029.12450
  17. Blincoe H. Significant types of hands related to distal extent of digits. *The Anatomical Record.* 1959;133(3):527–35. doi: 10.1002/ar.1091330306
  18. Ermolenko A.S. Geometric morphometric analysis of the shapes of morphological types of the human hand based on radiographic data. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2023;(1-2):29–36. (In Russ.)

19. Khayrullin R.M. Morphological types of the hand in the adolescent period of individual development. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological bulletin*. 2001;(1-2):103–105. (In Russ.)
20. Tickle C. How the embryo makes a limb: determination, polarity and identity. *Journal of Anatomy*. 2015;227(4):418–30. doi: 10.1111/joa.12361

#### **Информация об авторах / Information about the authors**

***Людмила Владимировна Музурова***

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры анатомии человека,  
Саратовский государственный  
медицинский университет имени  
В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов,  
ул. Б. Казачья, 112)

E-mail: lmuzurova@yandex.ru

***Lyudmila V. Muzurova***

Doctor of medical sciences, professor,  
professor of the sub-department of human  
anatomy, Saratov State Medical University  
named after V.I. Razumovsky  
(112 B. Kazachya street, Saratov, Russia)

***Ольга Александровна Фомкина***

доктор медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры анатомии человека,  
Саратовский государственный  
медицинский университет имени  
В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов,  
ул. Б. Казачья, 112)

E-mail: oafomkina@mail.ru

***Olga A. Fomkina***

Doctor of medical sciences, associate  
professor, associate professor of the  
sub-department of human anatomy,  
Saratov State Medical University named  
after V.I. Razumovsky (112 B. Kazachya  
street, Saratov, Russia)

***Ирина Евгеньевна Кочелаевская***

кандидат медицинских наук, врач-  
офтальмолог, Саратовская межрайонная  
детская поликлиника (Россия,  
г. Саратов, ул. Усть-Курдюмская, 3)

E-mail: irinasaratov21@mail.ru

***Irina E. Kochelaevskaya***

Candidate of medical sciences,  
ophthalmologist, Saratov Interdistrict  
Children's Clinic (3 Ust-Kurdyumskaya  
street, Saratov, Russia)

***Юрий Александрович Гладилин***

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры анатомии человека,  
Саратовский государственный  
медицинский университет имени  
В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов,  
ул. Б. Казачья, 112)

E-mail: sgmu.anatomy64@yandex.ru

***Yuri A. Gladilin***

Doctor of medical sciences, associate  
professor, professor of the sub-department  
of human anatomy, Saratov State Medical  
University named after V.I. Razumovsky  
(112 B. Kazachya street, Saratov, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 19.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 04.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 15.06.2025**

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

---

## MORBID ANATOMY

УДК 616.36-003.826:616-556.52  
doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

### Изменения паренхимы печени при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола

А. Д. Кунеевская<sup>1</sup>, А. М. Абдусаматова<sup>2</sup>, Р. Р. Сибгатова<sup>3</sup>,  
Е. В. Слесарева<sup>4</sup>, Т. И. Кузнецова<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

<sup>1</sup>cagkaf@mail.ru, <sup>4</sup>gistology2@mail.ru, <sup>5</sup>tattkuznetsova@rambler.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Изучено развитие неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола на модели лабораторных животных (белых крысах). *Материалы и методы.* Исследование проведено на 24 особях белых неинбредных крыс, разделенных на четыре группы ( $n = 6$ ): две контрольные (самцы и самки) и две опытные (самцы и самки). Животные контрольной группы питались естественной для грызунов пищей. Животные опытных групп в течение 4 месяцев содержались на высококалорийной диете, 20 % от которой было представлено говяжьим жиром, питье – 10 % раствор фруктозы. Исследовались гистологические препараты печени, приготовленные по стандартной гистологической методике, фиксация в 10 % нейтральном формалине, заливка в парафин. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, проводились морфометрические измерения площади стромы. Данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Манна – Уитни. *Результаты.* Выявлено, что питание высококалорийной пищей в течение продолжительного времени вызывает у белых крыс морфологическую картину неалкогольной жировой болезни печени. Патоморфологические изменения, выявленные в опытной группе самок, более выражены, чем у самцов и соответствуют картине стеатогепатита. У них наблюдается воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация и большее количество стромы. В печени самцов опытной группы отмечали картину стеатоза, где преобладают процессы жировой дистрофии гепатоцитов. В этой группе также зарегистрированы процессы фиброза и рост площади стромы, но он уступает таковому в группе самок. *Выводы.* Полученные результаты доказывают, что длительное питание высококалорийной пищей приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени, при этом более яркую выраженность процессов воспаления и роста площади стромы печени демонстрируют самки белых крыс.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит

**Для цитирования:** Кунеевская А. Д., Абдусаматова А. М., Сибгатова Р. Р., Слесарева Е. В., Кузнецова Т. И. Изменения паренхимы печени при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 109–117. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

---

© Кунеевская А. Д., Абдусаматова А. М., Сибгатова Р. Р., Слесарева Е. В., Кузнецова Т. И., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

## Changes in the liver parenchyma in non-alcoholic fatty liver disease depending on gender

A.D. Kuneevskaya<sup>1</sup>, A.M. Abdusamadova<sup>2</sup>, R.R. Sibgatova<sup>3</sup>,  
E.V. Slesareva<sup>4</sup>, T.I. Kuznetsova<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>1</sup>cagkaf@mail.ru, <sup>4</sup>gistology2@mail.ru, <sup>5</sup>tattkuznetsova@rambler.ru

**Abstract.** *Background.* The development of non-alcoholic fatty liver disease depending on gender was studied in a laboratory animal model (white rats). *Materials and methods.* The study was done on 24 white non-inbred rats. It was divided into four groups (n=6): two control (males and females) and two experimental (males and females). Animals of the control group ate natural food for rodents. Animals of the experimental groups were kept on a high-calorie diet for 4 months, 20 % of which was beef fat, drinking – 10 % fructose solution. Histological preparations of the liver were prepared according to the standard histological technique, fixed in 10 % neutral formalin, embedded in paraffin. Morphometric measurements of the stromal area were carried out on micropreparations stained with hematoxylin and eosin. The data were statistically processed using the Mann-Whitney criterion. *Results.* It was revealed that long-term high-calorie diet causes a morphological picture of non-alcoholic fatty liver disease in the liver of white rats. Pathological changes revealed in the experimental group of females are more pronounced than in males and correspond to the steatohepatitis. They have inflammatory lymphohistiocytic infiltration and a larger amount of stroma. In the liver of males in the experimental group, a steatosis was noted, where the processes of fatty degeneration of hepatocytes predominate. In this group, there are also fibrosis processes and an increase in the area of the stroma, but it is inferior to those in the group of females. *Conclusions.* The obtained results prove that long-term high-calorie diet leads to the development of non-alcoholic fatty liver disease, while female white rats demonstrate a more pronounced expression of inflammation and an increase in the area of the stroma of the liver.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis

**For citation:** Kuneevskaya A.D., Abdusamadova A.M., Sibgatova R.R., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I. Changes in the liver parenchyma in non-alcoholic fatty liver disease depending on gender. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(3):109–117. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

### Введение

В последние 30 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний в экономически развитых странах. По данным некоторых эпидемиологических исследований, эта патология встречается с частотой от 25 до 45 % от всего взрослого населения этих государств, показывая значительный рост с возрастом [1–4]. Наиболее часто НАЖБП выявляется у пациентов с нарушениями жирового и углеводного обмена. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, с 2000 по 2022 г. количество людей с избыточной массой тела увеличилось с 8,7 % в популяции до 15,8 %. При этом по данным на 2022 г. ожирением чаще страдают женщины (17,9 %), чем мужчины (13,6 %). В Российской Федерации общий показатель людей, страдающих ожирением, на 2022 г. составляет 24,2 %, причем показатель женщин

с избыточным весом (24,0 %) ненамного превышает данный показатель мужчин (23,4 %) [1, 3]. Согласно эпидемиологическому исследованию академика В. Т. Ивашкина, которое охватывало 30 тыс. исследуемых, у 27 % пациентов наблюдалась НАЖБП, в виде неалкогольного стеатоза (80,3 %), стеатогепатита (16,8 %) и цирроза (2,9 %) [1, 2].

В целом, учитывая важную роль печени в обмене углеводов и липидов, малосимптомность НАЖБП и высокую медико-социальную значимость хронических заболеваний печени, исследование влияния высококалорийной диеты на стромально-паренхиматозный компонент печени и патогенез НАЖБП можно считать весьма актуальным.

**Цель исследования:** на лабораторной модели (белые крысы) определить изменение стромально-паренхиматозного отношения в печени в ответ на высококалорийную диету в зависимости от пола животного.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 24 особях белых неинбредных крыс, которые были разделены на четыре группы: две контрольные (самцы и самки) и две опытные (самцы и самки). В каждой группе было по 6 животных. Животные контрольной группы питались естественной для грызунов пищей, сбалансированной по содержанию белков, жиров, углеводов, минералов и витаминов. Животные опытных групп в течение 4 месяцев содержались на специальной высококалорийной диете, 20 % от которой было представлено говяжьим жиром. В качестве питья в этих группах использовался 10 % раствор фруктозы. Прочие условия содержания животных были идентичными. Содержание животных в виварии проводилось в соответствии с Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник от 6 апреля 1973 г. и Приказом Минздрава России № 199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Все болезненные манипуляции с животными проводились согласно приказу № 755 от 12 августа 1977 г. по МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными», а также положениями Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 2013 г.

Непосредственным объектом исследования послужила печень, фрагменты которой фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего заливали в парафин. Срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [5]. Морфометрию структур печени проводили с помощью компьютерной видеотест-системы, включающей исследовательский микроскоп Levenhuk Med 900, фотовидеокамеру Levenhuk M800 Plus и программное обеспечение Levenhuk Lite. В ходе исследования проводилось измерение площади стромы на условную единицу площади печени (860227,25 мкм<sup>2</sup>).

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (USA.Statsoft.Inc). Полученные данные были проверены на нормальность, после чего использовали непараметрические методы анализа, а именно анализ по Манна – Уитни и многофакторный дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Паренхима печени самок крыс опытной группы подверглась значительным изменениям в результате 4-месячного воздействия высококалорийной диеты. Капсула печени не имела видимых изменений и была плотно сращена с паренхимой, долячатость паренхимы печени не прослеживалась в связи с ее значительной жировой трансформацией. В гепатоцитах определялось большое количество оптических пустот различного диаметра, соответствующих каплям жира. Сохранившиеся гепатоциты часто были двуядерные. Очагово наблюдались участки лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и разрастания стромы. В сосудах микроциркуляторного русла выявлялся застой крови и диапедез эритроцитов (рис. 1).

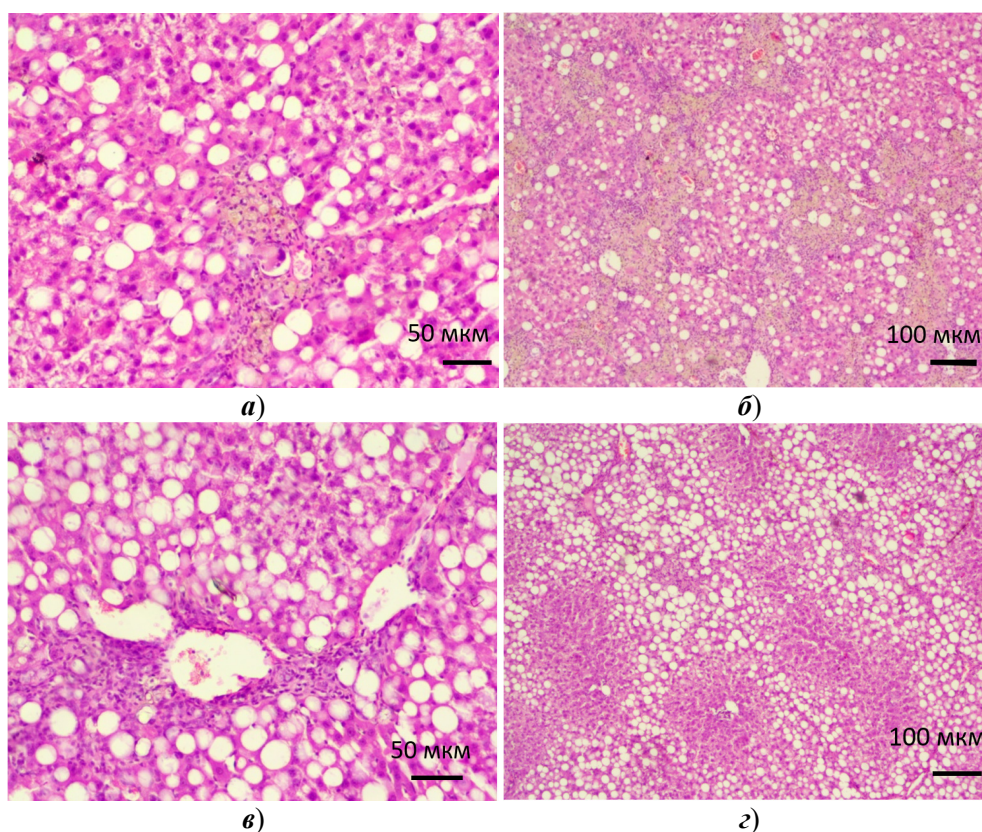


Рис. 1. Микроскопическая картина паренхимы печени белых крыс опытной группы: *а, б* – самки; *в, г* – самцы. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Перипортально очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Увеличение: *а, в*  $\times 400$ ; *б, г*  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозином

Морфологическая картина печени самцов опытной группы была сходна с результатами, полученными в группе самок, содержавшихся на высококалорийной диете, но лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация и разрастание стромы были выражены значительно меньше. В части препаратов центральные участки долек (перипортальная зона) состояли преимущественно



из интактных гепатоцитов, тогда как гепатоциты перипортальных участков были практически полностью замещены жировыми каплями.

Согласно данным морфометрии в печени экспериментальных животных определялось значительное увеличение содержания соединительной ткани при длительном питании высокоуглеводной и высокожировой пищей. Так, в опытной группе самцов (рис. 2) значение площади стромы составляло  $25726,64 \pm 1953,77 \text{ мкм}^2$ , что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) аналогичных значений у самцов контрольной группы  $3407,79 \pm 305,14 \text{ мкм}^2$ .

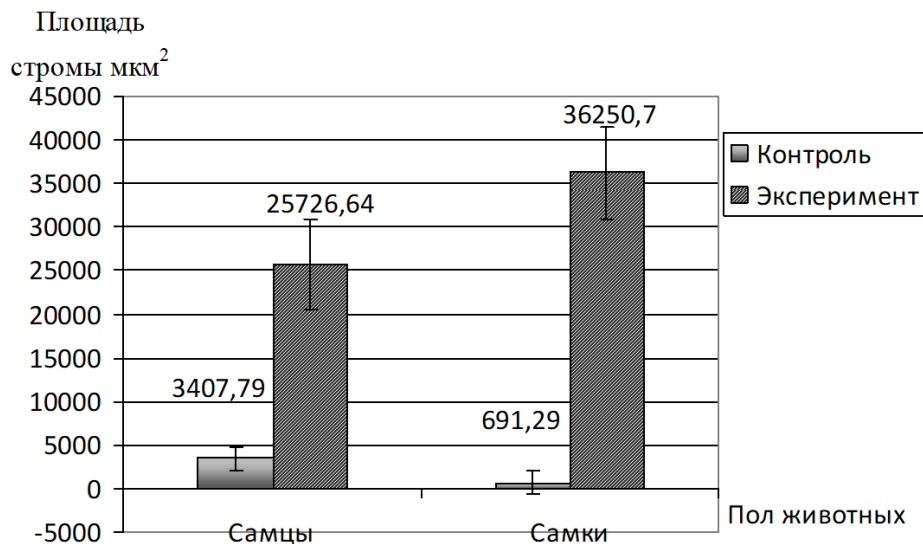


Рис. 2. Площадь стромального компонента ( $\text{мкм}^2$ ) печени самцов и самок белых крыс при длительном питании высококалорийной пищей

Подобная тенденция наблюдалась и в группе самок. Площадь стромы печени опытной группы самок составляла  $36250,70 \pm 2695,53 \text{ мкм}^2$ , что значительно больше значений в соответствующей группе контрольных животных –  $691,29 \pm 64,52 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ). При этом в группе контрольных животных самцы демонстрировали большее содержание ( $p < 0,05$ ) соединительной ткани в поле зрения, чем самки. В группе опытных животных тенденция изменилась – в печени самок содержание стромального компонента достоверно повышалось ( $p < 0,05$ ) на фоне более выраженных воспалительных изменений (табл. 1).

Таблица 1

Площадь стромального компонента ( $\text{мкм}^2$ ) печени самцов и самок белых крыс при длительном питании высококалорийной пищей

Пол	Эксперимент	Контроль
Самцы	$25726,64 \pm 1953,77 *$	$3407,79 \pm 305,14$
Самки	$36250,70 \pm 2695,53 * \Delta$	$691,29 \pm 64,52 \Delta$

**Примечание.** \* – достоверное отличие экспериментальных значений по сравнению с контрольными значениями того же пола;  $\Delta$  – достоверное отличие от животных другого пола в рамках одной группы.

### Обсуждение

Таким образом, в результате содержания белых неинбредных крыс в течение 4 месяцев на высококалорийной диете в их печени наблюдались значительные изменения как со стороны паренхиматозного, так и стромального компонента. Выявленные изменения полностью соответствуют морфологической картине неалкогольной жировой болезни печени. Изменения в печени, выявленные в опытной группе самок, были более выраженными по сравнению с самцами и соответствовали стадии неалкогольного стеатогепатита. Помимо жировой трансформации, в опытной группе самок выявлялись признаки неспецифического воспаления паренхимы печени.

По данным ряда исследований, концентрация провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-6 в сыворотке крови женщин со стеатозом печени были значимо выше, чем у мужчин с НАЖБП, и с группами сравнения, что свидетельствует о наличии активного системного воспалительного ответа у женщин [6–9]. Известно, что IL-6 играет ведущую роль в процессах развития фиброза в печени. Он синтезируется практически всеми клетками печени – макрофагами, фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиоцитами. Причем его увеличение прямо пропорционально степени развития фиброза печени [5]. В опытной группе самцов изменения паренхимы соответствовали стадии стеатоза печени с более выраженной жировой дистрофией, в то время как проявления воспалительной реакции были минимальны. В клинических исследованиях отмечается, что у мужчин с НАЖБП более выражены синдром холестаза, дислипидемии и ангиогенной дисфункции эндотелия [10–12]. Наиболее выраженная жировая трансформация гепатоцитов наблюдалась в перипортальных зонах долек, что подчеркивает функциональную зональность гепатоцитов [13], в том числе и при развитии патологических изменений.

### Заключение

Содержание белых неинбредных крыс в течение 4 месяцев на высококалорийной углеводно-жировой диете приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени, скорость и выраженность развития которой демонстрируют зависимость от пола животного. В печени самок патологические процессы развиваются более стремительно и к 4-му месяцу эксперимента приводят к стеатогепатиту с выраженными воспалительными явлениями, проявляющимися лимфогистиоцитарной инфильтрацией и разрастанием стромы. В печени самцов за этот же период развитие патологического процесса идет медленнее, наиболее активно демонстрируя стеатоз в перипортальных отделах долек, без выраженного воспаления и роста стромы органа. Предложенная модель позволяет морфологически обосновать функциональные и лабораторные данные, полученные в клинических исследованиях.

### Список литературы

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шутьпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рекомендации. М. : Изд. дом «М–Вести», 2009. 20 с.
2. Drapkina O. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcogolic fatty liver disease in Russian federation // International liver congress. Abstract book. Moscow, 2010. P. 158.

3. Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И. [и др.]. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12, № 2. С. 118–132. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
4. Звенигородская Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии // Трудный пациент. 2015. № 10–11. С. 46–51. doi: 10.2143/2902-3256
5. Салль Т. С., Щербакова Е. С., Ситкин С. И. [и др.]. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24 (4). С. 120–131. doi: 10.17116/profmed202124041120
6. Канорский С. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2, № 3. С. 18–29. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29
7. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167 (4). P. 1109–1117. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Huby T., Gautier E. L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis // Nat Rev Immunol. 2022. Vol. 22 (7). P. 429–443. doi: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Цымбал И. Н. Гендерные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени // Пермский медицинский журнал. 2023. № 5. С. 34–37. doi: 10.17816/pmj40511-20
10. Недогода С. В., Санина Т. Н., Почепцов Д. А. Неалкогольная жировая болезнь печени // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009. № 3 (31). С. 23–28.
11. Brown G. T., Kleiner D. E. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // Metabolism. 2016. Vol. 65 (8). P. 1080–1086. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
12. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (42). P. 15539–15548. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539
13. Усынин И. Ф. Адаптивная роль функциональной гетерогенности гепатоцитов // Сибирский научный медицинский журнал. 2007. № 5. С. 17–23.

### References

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: metod. rekomendatsii = Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: methodological recommendations*. Moscow: Izd. dom «M–Vesti», 2009:20. (In Russ.)
2. Drapkina O. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation. *International liver congress. Abstract book*. Moscow, 2010:158.
3. Pal'gova L.K., Baranovskiy A.Yu., Ushakova T.I. et al. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the Northwestern region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(2):118–132. (In Russ.). doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
4. Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: evolution of concepts, pathogenetic emphases, approaches to therapy. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2015;(10–11):46–51. (In Russ.). doi: 10.2143/2902-3256
5. Sall' T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I. et al. Molecular mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2021;24(4):120–131. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed202124041120
6. Kanorskiy S.G. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South-Russian Jour-*

- nal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):18–29. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29
7. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(4):1109–1117. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Huby T., Gautier E.L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(7):429–443. doi: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymlal I.N. Gender characteristics of non-alcoholic fatty liver disease. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm medical journal*. 2023;(5):34–37. (In Russ.). doi: 10.17816/pmj40511-20
10. Nedogoda S.V., Sanina T.N., Pocheptsov D.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2009;(3):23–28. (In Russ.)
11. Brown G.T., Kleiner D.E. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080–1086. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
12. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539–15548. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539
13. Usynin I.F. The adaptive role of functional heterogeneity of hepatocytes. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2007;(5):17–23. (In Russ.)

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Анна Дмитриевна Кунеевская**

аспирант, старший преподаватель  
кафедры факультетской терапии,  
Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет (Россия,  
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

E-mail: cagkaf@mail.ru

**Anna D. Kuneevskaya**

Postgraduate student, senior lecturer  
of the sub-department of faculty therapy,  
Institute of medicine, ecology and physical  
education, Ulyanovsk State University  
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

**Амина Мусаевна Абдусаматова**

студентка, Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет (Россия,  
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

**Amina M. Abdusamadova**

Student, Institute of medicine, ecology  
and physical education, Ulyanovsk  
State University (42 Lva Tolstogo  
street, Ulyanovsk, Russia)

**Рафина Рафисовна Сибгатова**

студентка, Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет (Россия,  
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

**Rafina R. Sibgatova**

Student, Institute of medicine, ecology  
and physical education, Ulyanovsk  
State University (42 Lva Tolstogo  
street, Ulyanovsk, Russia)

**Елена Васильевна Слесарева**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой общей  
и клинической морфологии,  
Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет (Россия,  
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

**Elena V. Slesareva**

Doctor of medical sciences, associate  
professor, head of the sub-department  
of general and clinical morphology,  
Institute of medicine, ecology and physical  
education, Ulyanovsk State University  
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

E-mail: gistology2@mail.ru

***Татьяна Ивановна Кузнецова***

кандидат биологических наук, доцент,  
доцент кафедры общей и клинической  
морфологии, Институт медицины,  
экологии и физической культуры,  
Ульяновский государственный  
университет (Россия, г. Ульяновск,  
ул. Льва Толстого, 42)

E-mail: tattkuznetsova@rambler.ru

***Tat'yana I. Kuznetsova***

Candidate of biological sciences, associate  
professor, associate professor of the  
sub-department of general and clinical  
morphology, Institute of medicine, ecology  
and physical education, Ulyanovsk State  
University (42 Lva Tolstogo street,  
Ulyanovsk, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 05.04.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 06.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 19.06.2025**

УДК 616.091

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-11

## Статистический анализ смертности от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Пензенской области (2021–2023)

М. Г. Федорова<sup>1</sup>, Е. В. Комарова<sup>2</sup>, А. И. Андреева<sup>3</sup>,  
А. А. Сергеева<sup>4</sup>, Л. Р. Богдалова<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>fedorovamerry@gmail.com, <sup>2</sup>ekaterina-log@inbox.ru, <sup>3</sup>andreeva.angl2017@gmail.com,  
<sup>4</sup>sn4956062@gmail.com, <sup>5</sup>bogdalova.lilya@mail.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Проанализирована структура смертности населения от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Пензенской области за 2021–2023 гг. *Материалы и методы.* В исследовании анализировались полученные по запросу данные Областного бюро судебно-медицинской экспертизы об умерших в Пензенской области за 2021–2023 гг. Для анализа использована информация из графы «первоначальная причина смерти», возраст и пол. Разделение причин смерти по группам выполнено в соответствии с кодами МКБ-10. Для статистической обработки данных применялась программа Microsoft Office Excel 2007. Использовалась классификация возрастов, принятая Всемирной организацией здравоохранения. *Результаты.* Получены следующие результаты: в период с 2021 по 2023 г. в Пензенской области было зафиксировано 486 случаев смерти от заболеваний пищевода и органов желудочно-кишечного тракта. Из общего числа умерших 55,3 % – женщины, 44,7 % – мужчины. Среди умерших 62,3 % проживало в городских условиях и 37,7 % – в сельской местности. У женщин в 2021–2023 гг. максимальные показатели смертности фиксируются в возрастных группах 60–74 и 75–90 лет. Основная причина смерти в этих категориях – заболевания ободочной кишки (42 %), на втором месте находятся болезни желудка (30 %), а на третьем – болезни прямой кишки (18 %). Среди мужчин показатели смертности распределяются следующим образом: на первом месте находятся заболевания различных отделов толстой кишки – 55 %; на втором – болезни желудка (32 %); на третьем – заболевания пищевода (12 %). *Выводы.* Смертность от болезней пищевода и желудочно-кишечного тракта, чаще наблюдается в регионах с убывающим населением, где доля молодых людей снижается, а количество пожилых растет. Ведущими факторами риска, как показал анализ, являются: снижение физической активности на фоне излишнего потребления продуктов животного происхождения; продукты питания и добавки, содержащие красители и консерванты; антропогенная нагрузка.

**Ключевые слова:** смертность, заболевания желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, Пензенская область

**Для цитирования:** Федорова М. Г., Комарова Е. В., Андреева А. И., Сергеева А. А., Богдалова Л. Р. Статистический анализ смертности от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Пензенской области (2021–2023) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 118–129. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-11

## Statistical analysis of mortality from diseases of the esophagus and gastrointestinal tract in Penza region (2021–2023)

M.G. Fedorova<sup>1</sup>, E.V. Komarova<sup>2</sup>, A.I. Andreeva<sup>3</sup>,  
A.A. Sergeeva<sup>4</sup>, L.R. Bogdalova<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>fedorovamerry@gmail.com, <sup>2</sup>ekaterina-log@inbox.ru, <sup>3</sup>andreeva.angl2017@gmail.com,  
<sup>4</sup>sn4956062@gmail.com, <sup>5</sup>bogdalova.lilya@mail.ru

**Abstract.** *Background.* To analyze the structure of mortality of the population from diseases of the esophagus and gastrointestinal tract in Penza region for 2021–2023. *Materials and methods.* The study analyzed data obtained upon request from the Regional Bureau of Forensic Medical Examination on deaths in Penza Region for 2021–2023. The analysis used information from the “underlying cause of death” column, along with age and gender. Causes of death were categorized according to ICD-10 codes. Microsoft Office Excel 2007 was used for statistical data processing. The age classification adopted by the World Health Organization was used in the study. *Results.* The following results were obtained during the analysis: in the period from 2021 to 2023, 486 cases of death associated with diseases of the esophagus and gastrointestinal tract were recorded in Penza region. Of the total number of deaths: 55.3 % were women, 44.7 % were men. Among the deceased, 62.3 % lived in urban areas and 37.7 % in rural areas. For women in 2021–2023, the highest mortality rates are recorded in the age groups of 60–74 and 75–90 years. The main cause of death in these categories is diseases of the colon (42 %), followed by stomach diseases (30 %), and rectal diseases (18 %). Among men, mortality rates are distributed as follows: in first place are diseases of various parts of the colon – 55 %; in second place are diseases of the stomach (32 %); in third place are diseases of the esophagus (12 %). *Conclusions.* Thus, mortality from diseases of the esophagus and gastrointestinal tract, as well as from other types of tumors, is more often observed in regions with a declining population, where the proportion of young people is decreasing and the number of elderly people is growing. The leading risk factors, as the analysis showed, are: decreased physical activity against the background of excessive consumption of animal products; food products and additives containing dyes and preservatives; anthropogenic load.

**Keywords:** mortality, gastrointestinal diseases, colorectal cancer, esophageal cancer, stomach cancer, Penza region

**For citation:** Fedorova M.G., Komarova E.V., Andreeva A.I., Sergeeva A.A., Bogdalova L.R. Statistical analysis of mortality from diseases of the esophagus and gastrointestinal tract in the Penza region (2021–2023). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):118–129. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-11

### Введение

Смертность от гастроэнтерологических причин в России занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней и составляет порядка 0,08 % (80 случаев на 100 тыс. человек). В то же время заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по данным Росстата, диагностируются более чем у 95 % населения страны [1]. Высокий уровень заболеваемости служит потенциальным условием значительного изменения уровня смертности в зависимости от региона, роста сопутствующих патологических процессов и изменения качества жизни (уровень стресса, финансовая стабильность и т.д.) населения в целом. Понимание причин летальных исхо-

дов от заболеваний пищевода и ЖКТ на территории России, включая Пензенскую область, поможет более точно выявить факторы риска и разработать эффективные методы профилактики и лечения.

Степень изученности проблемы смертности от рака пищевода и желудочно-кишечного тракта можно охарактеризовать как высокую, но требующую дальнейшего углубления и расширения. На данный момент хорошо изучены такие аспекты, как эпидемиология, этиология и патогенез данного заболевания, а также тенденции смертности, возрастные и половые особенности, географические различия. Определены факторы риска, влияние социальных и экономических аспектов [1].

Цель исследования – провести комплексный анализ статистических данных о смертности, связанных с заболеваниями пищевода и желудочно-кишечного тракта в Пензенской области за 2021–2023 гг.

### **Материалы и методы**

В исследовании использовались полученные по запросу данные Областного бюро судебно-медицинской экспертизы об умерших в Пензенской области за 2021–2023 гг. Для осуществления целей были проведены статистические и аналитические исследования. Всего было 486 установленных случаев смерти от заболеваний пищевода и желудочно-кишечного тракта в период с 2021 по 2023 г. В исследовании использовалась классификация возрастов, принятая Всемирной организацией здравоохранения: 18–44 года – молодой, 45–59 лет – зрелый возраст, 60–74 года – пожилые люди, 75–90 лет – старческий период, а также лица старше 90 лет были отнесены к долгожителям. Также анализировались такие факторы, как пол и место жительства (городская или сельская местность). Для статистического подсчета использовался Microsoft Office Excel 2007.

### **Результаты**

В период с 2021 по 2023 г. в Пензенской области было зафиксировано 486 случаев смерти, связанной с заболеваниями пищевода и органов желудочно-кишечного тракта. Из общего числа умерших: 269 – женщины, что составляет 55,3 %, а 217 – мужчины, что составляет 44,7 %. Среди умерших 303 человека проживали в городских условиях, что составляет 62,3 % от общего числа, и 183 человека – в сельской местности, что составляет 37,7 %.

Анализ статистических данных по Пензенской области за период 2021–2023 гг. показал, что 57 % всех случаев смерти от заболеваний пищевода и органов ЖКТ наблюдается в возрасте от 18 до 74 лет. Оставшиеся 43 % приходятся на пожилых людей старше 75 лет (рис. 1).

В аналитическом отчете о смертности женского населения от заболеваний пищевода и желудочно-кишечного тракта в регионе за период с 2021 по 2023 г. на первом месте стоят патологии различных отделов толстой кишки, они составляют 59 % от общего количества случаев. За ними – заболевания желудка (32 %), на третьем месте – патологии пищевода (6 %). Смертность от заболеваний разных отделов тонкой кишки не превышает 3 % от общего числа зарегистрированных случаев.

У женщин в 2021–2023 гг. максимальные показатели летальности фиксируются в возрастных группах 60–74 и 75–90 лет. Основная причина смерт-



ности в этих категориях – заболевания ободочной кишки (42 %), на втором месте находятся болезни желудка (30 %), а на третьем – болезни прямой кишки (18 %). Среди долгожителей чаще всего фиксируются случаи летального исхода от заболеваний ободочной кишки, а в возрасте 18–44 лет – смерть от болезней желудка. В средней возрастной группе чаще всего встречались смерти от болезней желудка (40 %) и ободочной кишки (26 %) (рис. 2).

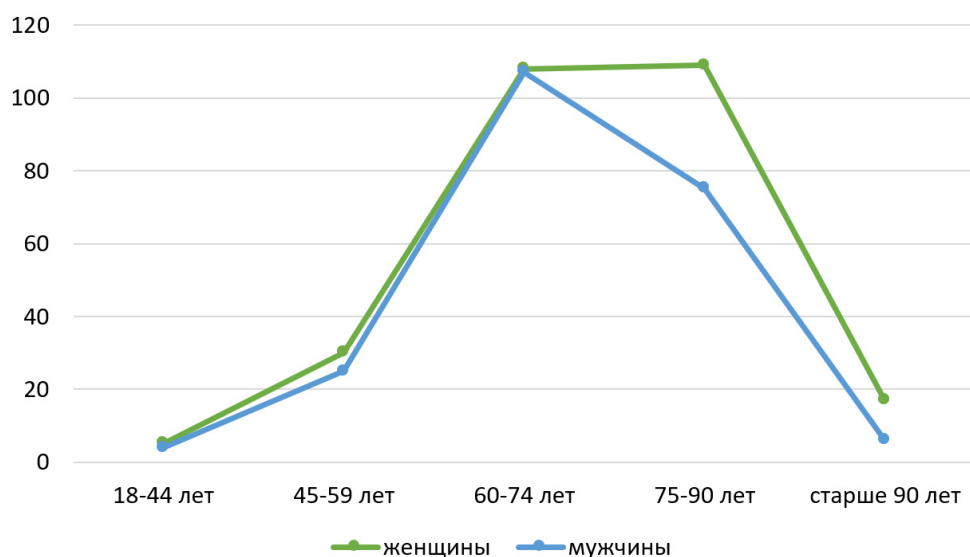


Рис. 1. Смертность от заболеваний пищевода и ЖКТ населения Пензенской области за 2021–2023 гг.

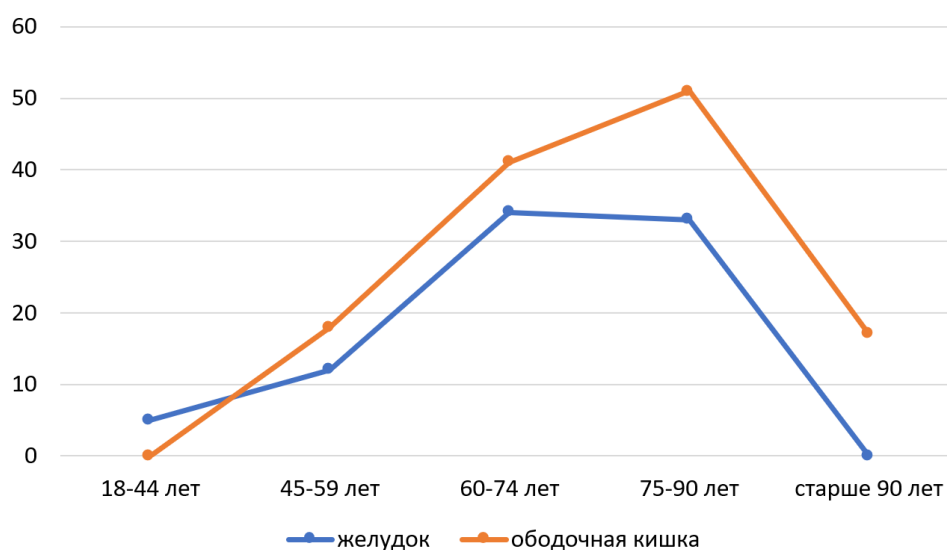


Рис. 2. Смертность от заболеваний ЖКТ женского населения Пензенской области за 2021–2023 гг.

Среди мужчин показатели смертности распределяются следующим образом: на первом месте находятся заболевания различных отделов толстой

кишки – 55 %; на втором – болезни желудка (32 %); на третьем месте – заболевания пищевода (12 %); на четвертом – болезни тонкой кишки (1 %).

Согласно данным за период с 2021 по 2023 г., у мужчин, как и у женщин, наибольшая смертность от заболеваний пищевода и ЖКТ наблюдается в пожилых и старческих группах. Однако в возрастной категории 60–74 года чаще всего умирали от болезней желудка (37 %), а в старческой группе 75–90 лет – от болезней ободочной кишки (41 %). В возрасте 45–59 лет смерть регистрировали от заболеваний ободочной кишки и желудка в одинаковом соотношении. Долгожители чаще всего имели патологии ободочной кишки. В группе молодых мужчин было зафиксировано четыре случая летального исхода из-за заболеваний пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки (рис. 3).

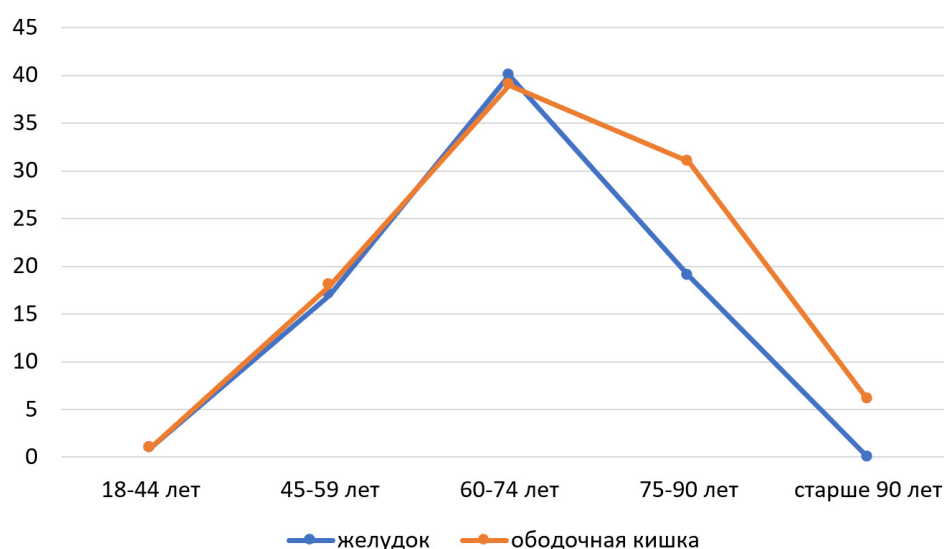


Рис. 3. Смертность от заболеваний ЖКТ мужского населения Пензенской области за 2021–2023 гг.

Среди городского населения на первом месте смертность фиксировалась от заболеваний слепой кишки (40 %), на втором – болезней желудка (30 %), на третьем – болезней прямой кишки (16 %). Среди населения села статистика схожая: смертность от заболеваний слепой кишки составила 36 %, от болезней желудка – 35 %, и болезней прямой кишки – 17 %.

Сегодня возраст признан одним из ключевых факторов риска возникновения рака ободочной кишки. С 40 лет у некоторых здоровых людей наблюдается увеличение числа аденом и других новообразований толстой кишки. Частота обнаружения аденом у лиц старше 40 лет варьирует от 5 до 10 %, этот показатель увеличивается с возрастом, достигая 35 % у людей в возрасте 50–59 лет. После 50 лет вероятность возникновения колоректального рака возрастает вдвое каждые 10 лет. Несмотря на то, что абсолютный риск развития этого заболевания у людей моложе 50 лет существенно ниже, чем у пожилых, рост числа случаев среди молодежи указывает на изменения в факторах риска, включая питание, ожирение и образ жизни [2].

Прогнозируется, что количество случаев колоректального рака вырастет на 60 %, достигнув более 2,2 млн новых случаев и 1,1 млн смертей к 2030 г. [3].

Риск возникновения колоректального рака у мужчин в среднем в 1,5 раза превышает соответствующий показатель у женщин во всех возрастных группах. Кроме того, у женщин чаще выявляется рак правой части толстой кишки, который, как правило, обладает более агрессивным течением по сравнению с опухолями, расположенными в левой части [4].

Рак прямой и ободочной кишки может служить маркером уровня социально-экономического прогресса. В частности, в странах, где экономика переживает период перемен, наблюдается стабильный рост этих заболеваний, связанный с повышением уровня индекса человеческого развития (ИЧР). В странах с ранее низкими показателями заболеваемости и невысоким ИЧР рост числа онкозаболеваний и смертей, вероятно, связан с изменениями образа жизни и пищевых предпочтений населения. Например, снижение физической активности на фоне излишнего потребления продуктов животного происхождения, что приводит к алиментарному ожирению. Другие примеры фактора риска: чрезмерное употребление спиртных напитков, курение, частое употребление красного и переработанного мяса. Но вероятность развития болезни можно уменьшить, регулярно употребляя клетчатку, цельнозерновые продукты и молочные изделия [5].

С возрастом наблюдается снижение как секреторной активности, так и моторики желудка, а также ослабление его мышечной структуры. Старение вовлекает все компоненты стенки желудка, в том числе слизистую, мышечные волокна, нервную сеть и сосудистую систему. Со временем слизистая оболочка становится тоньше, желудочные ямки – менее выраженными, а количество секреторных клеток в фундальных и пилорических железах уменьшается [6]. Также происходят изменения в структуре артериального и венозного кровообращения, усиливаются разрывы между артериями, многие из них становятся изогнутыми, а число активных капилляров на единицу площади слизистой сокращается. Эти изменения в сосудах вызывают снижение кровообращения в стенках желудка, что ведет к развитию дегенеративных и дистрофических состояний, а также атрофии клеток, вырабатывающих секрет, наиболее уязвимых к нехватке кислорода. Морфологические изменения слизистой и нарушения в нейрогуморальной регуляции ведут к снижению секреции желудка у пациентов старше 60 лет [7].

В литературе нет общепринятого определения прогноза у молодых пациентов с раком желудка. Одни авторы утверждают, что прогноз у лиц до 40–50 лет хуже, чем у более старшей возрастной группы. Другие исследования не показывают значительных различий или говорят о их преобладании в старшей возрастной группе [8].

Существует взаимосвязь между развитием патологических состояний и рядом факторов риска. Эти факторы можно разделить на две группы:

– немодифицируемые: пол (заболевание чаще встречается у мужчин), возраст (риск возрастает с годами) и наследственная предрасположенность (у 5–10 % больных раком желудка имеется неблагоприятная семейная история болезни);

– модифицируемые: инфекция *H. pylori* (НР), особенности питания, избыточный вес, курение, злоупотребление алкоголем и профессиональная деятельность [9].

На развитие колоректального рака (КРР) значительное влияние оказывают различные экологические факторы, большинство из которых поддается изменению [10].

Вопросы возникновения раннего колоректального рака, обусловленного воздействиями внешней среды, остаются предметом активных исследований. За последнее время наблюдаемые изменения в экологических условиях и моделях поведения населения стимулировали понижение возрастной планки заболеваемости данной формой рака. Вероятно, к этому процессу причастны модификации микробиома из-за распространенности кесарева сечения или ампутации аппендикса. Продукты питания и добавки, содержащие красители и консерванты, способны оказывать отрицательное влияние на кишечную микробиоту. Масштабное использование антибиотических средств в агропромышленности и медицинской сфере, обеспечивая краткосрочные успехи, способствует дисбалансу кишечных бактерий. Кроме того, недостаточность естественного грудного вскармливания может ослаблять иммунную систему ребенка, снижая ее защитные функции перед раковыми клетками.

Тем не менее остается неизвестным, каким образом все эти факторы могут воздействовать на клеточные процессы, ведущие к развитию колоректального рака [11, 12].

Главным фактором, определяющим развитие рака прямой и ободочной кишки, выступает не столько потребление свежих фруктов и овощей, сколько социально-экономический статус региона. Хотя возникновение опухолей ободочной кишки тесно связано с состоянием экологии, раковые процессы прямой кишки преимущественно определяются стилем жизни человека.

Город с высокой степенью достатка и социально-экономической зрелостью притягивает мигрантов, это приводит к обострению диспропорции населения и возникновению «периферийных» районов. В городах люди часто выбирают фастфуд в качестве основного питания, сталкиваются с проблемами зависимостей, включая наркоманию, курение и алкоголизм. Это делает их более подверженными различным видам рака, в частности раку прямой кишки.

Развитие злокачественных новообразований ободочной кишки тесно коррелирует с экономическим ростом. Уровень благосостояния горожан превосходит таковой у сельских жителей.

На ситуацию в сфере онкологии также влияют дополнительные факторы, такие как антропогенная нагрузка: загрязнение воздуха выбросами транспорта, теплоэлектростанций и заводов, стрессовые состояния, малоподвижный образ жизни, лишний вес и другие аспекты.

В условиях депопуляции и экономической нестабильности отмечается высокая заболеваемость алкогольными психозами из-за избыточного потребления крепких спиртных напитков, включая те, что производятся нелегально [13, 14].

Рак пищевода имеет ярко выраженные различия в распространенности в зависимости от географического местоположения. Примерно 80 % случаев этого заболевания диагностируются в странах с развивающейся экономикой. Среди факторов риска можно выделить мужской пол, поскольку мужчины чаще подвержены вредным привычкам, таким как курение и употребление

алкоголя в больших количествах; возраст тоже играет роль – чем старше человек, тем выше вероятность заболевания. Наибольшее количество случаев рака пищевода отмечается в возрастной группе от 50 до 60 лет. Уровень смертности от этого вида рака близок к уровню заболеваемости из-за высокой смертности при этом заболевании. Индекс агрессивности рака пищевода, т.е. отношение числа новых случаев к числу умерших, в среднем составляет 95 % [15–17].

### Обсуждение

Согласно данным за период с 2021 по 2023 г. у мужчин, как и у женщин, наибольшая смертность от заболеваний пищевода и ЖКТ наблюдается в пожилом и старческом возрасте. Рак ЖКТ чаще встречается у пожилых людей по нескольким причинам. Во-первых, с возрастом накапливаются мутации в клетках, которые могут привести к онкологии. Во-вторых, ослабление иммунной системы делает организм менее способным бороться с раковыми клетками. Также пожилые люди чаще сталкиваются с факторами риска, такими как неправильное питание, хронические воспалительные заболевания и менее активный образ жизни. Наконец, возрастные изменения в тканях и функциях органов могут способствовать развитию заболеваний. Таким образом, возраст является одним из ключевых факторов риска развития рака ЖКТ.

У женщин в 2021–2023 гг. максимальные показатели летальности фиксируются в возрастных группах 60–74 и 75–90 лет. Женский организм подвергается регулярным изменениям уровня гормонов, таких как эстроген и прогестерон, во время менструального цикла, беременности и менопаузы. Эти гормоны могут оказывать влияние на ЖКТ, вызывая симптомы, связанные с расстройствами пищеварения, такими как синдром раздраженного кишечника и желудочно-пищеводный рефлюкс. Велика роль психоэмоциональных факторов. Женщины могут быть более чувствительны к психоэмоциональному стрессу, который может усиливать симптомы заболеваний ЖКТ.

У мужчин максимальная летальность была зафиксирована в тех же возрастных группах, что и у женщин. Различия могут быть обусловлены рядом факторов. Мужчины более склонны к вредным привычкам, таким как курение и употребление алкоголя, что может негативно сказываться на здоровье ЖКТ. Также они нередко потребляют больше жирной пищи, что увеличивает риск развития заболеваний желудка и кишечника. Хотя стресс влияет на всех людей, мужчины иногда менее склонны обращаться за помощью при стрессе, что может привести к накоплению негативных последствий для здоровья. Работа в условиях повышенной физической нагрузки или контакта с токсичными веществами также может способствовать развитию проблем с ЖКТ. Женщины обычно более внимательны к своему здоровью и быстрее обращаются к врачам при появлении симптомов, тогда как мужчины могут игнорировать их дольше.

Таким образом, различия в частоте заболеваний ЖКТ между мужчинами и женщинами связаны скорее с комплексом социальных, поведенческих и биологических факторов, чем только с полом.

### Заключение

С период с 2021 по 2023 г. в Пензенской области зафиксировано 486 случаев смерти, связанной с заболеваниями пищевода и органов желудочно-

кишечного тракта. В структуре смертности преобладает женское население 55,3 против 44,7 %): 62,3 % умерших проживало в городских условиях и 37,7 % – в сельской местности.

Половые различия по общей смертности с патологическим состоянием разных отделов ЖКТ не выявлены. В обеих половых категориях преобладает смертность от заболеваний толстой кишки, желудка и пищевода.

Таким образом, смертность от болезней пищевода и желудочно-кишечного тракта, как и от других видов опухолей, чаще наблюдается в регионах с убывающим населением, где доля молодых людей снижается, а количество пожилых растет.

Ведущими факторами риска, как показал анализ, являются: снижение физической активности на фоне излишнего потребления продуктов животного происхождения, что приводит к алиментарному ожирению; продукты питания и добавки, содержащие красители и консерванты; антропогенная нагрузка – загрязнение воздуха выбросами транспорта, теплоэлектростанций и заводов, стрессовые состояния, малоподвижный образ жизни, лишний вес.

### Список литературы

1. Еганян Р. А., Кушунина Д. В., Калинина А. М. Актуальность и результативность раннего выявления заболеваний органов пищеварения при диспансеризации взрослого населения России // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, № 3. С. 22–27. doi: 10.17116/profmed201720322-27
2. Старостин Р. А., Гатауллин Б. И., Валитов Б. Р., Гатауллин И. Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. Т. 12, № 4 (48). С. 52–59.
3. Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29, № 1. С. 36–46. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
4. Дубовиченко Д. М., Вальков М. Ю., Мерабишвили В. М. [и др.]. Заболеваемость и смертность от рака прямой кишки (обзор литературы и собственное исследование) // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65, № 6. С. 816–824.
5. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: рак тонкого кишечника (С17). Выживаемость больных, медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть II // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 17–23. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-85-96
6. Багрянцев М. В., Рябков М. Г., Бедерина Е. Л. [и др.]. Метаболизм и микроструктура стенки тонкой кишки у пациентов с колоректальным раком // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023. Т. 12, № 2. С. 239–249. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-2-239-249
7. Карпенко О. В. Эндоскопическая и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка // Медицинские новости. 2018. № 4 (283). С. 75–80. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48
8. Коваленко Н. В., Жаворонкова В. В., Иванов А. И. [и др.]. Рак желудка у пациентов моложе и старше 50 лет: характеристики опухолевого процесса, анализ выживаемости // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 2. С. 24–37. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-24-37
9. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16, № 3. С. 5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11

10. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М. [и др.]. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2016. Т. 16, № 1. С. 5.
11. Волков Н. М. Рак у молодых: опухоли желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. 2017. Т. 18, № 2. С. 197–205.
12. Мулендеев С. В., Соловьёв И. А., Шостка К. Г., Арутюнян К. В., Роман Л. Д. Роль дисбиоза кишечника в этиологии и профилактике колоректального рака (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. № 4. С. 55–60.
13. Малофеевская Н. А. Географические особенности распространения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в России и их ведущие детерминанты // Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: Естественные науки. 2016. № 2 (22). С. 24–35.
14. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA: a cancer journal for clinicians. 2018. Vol. 68 (1). P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21442
15. Гладилина И. А., Трякин А. А., Захидова Ф. О. [и др.]. Рак пищевода: эпидемиология, факторы риска и методы диагностики // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020. Т. 3, № 1. С. 69–76. doi: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-69-76
16. Кит О. И., Франциянц Е. М., Колесников Е. Н., Снежко А. В., Мягков Р. Е. Факторы риска и гендерные различия при раке пищевода (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2018. Т. 9, № 5. С. 62–69.
17. Кузин М. Н., Ефимова Е. И., Субботин А. М. [и др.]. Рак пищевода. 2-е изд., доп. Н. Новгород : Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. 104 с.

### References

1. Eganyan R.A., Kushunina D.V., Kalinina A.M. Relevance and effectiveness of early detection of diseases of the digestive system during medical examination of the adult population of Russia. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2017;20(3):22–27. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201720322-27
2. Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Region Oncology Bulletin*. 2021;12(4):52–59. (In Russ.)
3. Baranovskiy A.Yu., Belyaev A.M., Kondrashina E.A. Morbidity and mortality rates from diseases of the digestive system in the Northwestern Federal District of Russia and measures taken to reduce them. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Proctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
4. Dubovichenko D.M., Val'kov M.Yu., Merabishvili V.M. et al. Incidence and mortality from rectal cancer (literature review and own research). *Voprosy onkologii = Issues of oncology*. 2019;65(6):816–824. (In Russ.)
5. Merabishvili V.M. The State of Oncology Care in Russia: Small Bowel Cancer (C17). Patient Survival, Median Survival, and Survival by Location, Histology, and Stage of Disease (Population-Based Study at the Federal District Level). Part 2. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian oncology journal*. 2022;21(5):17–23. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-85-96
6. Bagryantsev M.V., Ryabkov M.G., Bederina E.L. et al. Metabolism and microstructure of the small intestinal wall in patients with colorectal cancer. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'» = N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2023;12(2):239–249. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-2-239-249
7. Karpenko O.V. Endoscopic and histological evaluation of the gastric mucosa in relatives of individuals with gastric cancer. *Medsinskie novosti = Medical news*. 2018;(4):75–80. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48

8. Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Ivanov A.I. et al. Gastric cancer in patients younger and older than 50 years: characteristics of the tumor process, survival analysis. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncology Journal*. 2022;21(2):24–37. (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-24-37
9. Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncology Journal*. 2017;16(3):5–11. (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11
10. Lebedeva L.N., Val'kov M.Yu., Asakhin S.M. et al. Epidemiology of colon cancer: literature review. *Vestnik rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2016;16(1):5. (In Russ.)
11. Volkov N.M. Cancer in young people: gastrointestinal tumors. *Praktiche-skaya onkologiya = Practical oncology*. 2017;18(2):197–205. (In Russ.)
12. Mulendeev S.V., Solov'ev I.A., Shostka K.G., Arutyunyan K.V., Roman L.D. The role of intestinal dysbiosis in the etiology and prevention of colorectal cancer (scientific review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and clinical medicine*. 2017;(4):55–60. (In Russ.)
13. Malofeevskaya N.A. Geographic features of the spread of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract in Russia and their leading determinants. *Vestnik Moskovskogo gosodskogo pedagogicheskogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki = Bulletin of Moscow City Pedagogical University. Series: Natural sciences*. 2016;(2):24–35. (In Russ.)
14. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442
15. Gladilina I.A., Tryakin A.A., Zakhidova F.O. et al. Esophageal cancer: epidemiology, risk factors and diagnostic methods. *Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Oncology journal: radiation diagnostics, radiation therapy*. 2020;3(1):69–76. (In Russ.). doi: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-69-76
16. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V., Myagkov R.E. Risk factors and gender differences in esophageal cancer (literature review). *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Region Oncology Bulletin*. 2018;9(5):62–69. (In Russ.)
17. Kuzin M.N., Efimova E.I., Subbotin A.M. et al. *Rak pishchevoda. 2-e izd., dop. = Esophageal cancer. The 2<sup>nd</sup> edition, supplemented*. Nizhniy Novgorod: Privolzhskiy issledovatel'skiy meditsinskiy universitet, 2018:104. (In Russ.)

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Мария Геннадьевна Федорова**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой морфологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

##### **Marija G. Fedorova**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of the sub-department  
of morphology, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

##### **Екатерина Валентиновна Комарова**

кандидат биологических наук, доцент,  
доцент кафедры морфологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

##### **Ekaterina V. Komarova**

Candidate of biological sciences,  
associate professor, associate professor  
of the sub-department of morphology,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)



**Ангелина Игоревна Андреева**

студентка, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: andreeva.angl2017@gmail.com

**Angelina I. Andreeva**

Student, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Анастасия Андреевна Сергеева**

студентка, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: sn4956062@gmail.com

**Anastasiya A. Sergeeva**

Student, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Лилия Рашидовна Богдалова**

студентка, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: bogdalova.lilya@mail.ru

**Liliya R. Bogdalova**

Student, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 19.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 22.06.2025**

УДК 616.5

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-12

## Реактивные изменения нейтрофильного роста костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения из печени

Н. С. Феленко<sup>1</sup>, Н. А. Шутский<sup>2</sup>, С. Л. Кашутин<sup>3</sup>,  
Н. В. Шерстенников<sup>4</sup>, О. В. Калмин<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>2</sup>Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М. В. Ломоносова, Архангельск, Россия

<sup>5</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>nikolaifelenko@yandex.ru, <sup>2</sup>nikitashutskij@rambler.ru, <sup>3</sup>sergeycash@yandex.ru,

<sup>4</sup>shersten96@gmail.com, <sup>5</sup>ovkalmin@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Травматическое повреждение печени зачастую приводит к тяжелому состоянию пациента с высокой долей вероятности летального исхода. В арсенале хирурга местные гемостатические средства занимают лидирующее место при паренхиматозном кровотечении. Однако нет единого медикамента, который бы был надежным, эффективным и безопасным. Цель исследования состояла в изучении характера реактивных изменений со стороны нейтрофильного роста костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени при использовании гемостатического коллагенового препарата. *Материалы и методы.* Экспериментальное исследование проведено на 72 беспородных крысах. Были выделены две группы: контрольная ( $n = 19$ ) и опытная ( $n = 53$ ), в которой моделировали паренхиматозное кровотечение и достигали гемостаза путем прижатия коллагеновой гемостатической губки из шкуры северного оленя. В обеих группах изучали количественные показатели красного костного мозга. На 3, 7, 14 и 21-е сутки лабораторные животные были выведены из эксперимента, произведен забор костного мозга для цитологического изучения. *Результаты.* В восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени в миелограмме регистрировалось статистически значимое снижение содержания нейтрофильных миелоцитов, а реактивные изменения характеризовались превалированием процессов дифференцировки над процессами пролиферации, на что указывали накопление метамиелоцитов и увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов на всем протяжении эксперимента. *Выводы.* В восстановительный период реактивные изменения нейтрофильного звена костного мозга заключались в превалировании процессов дифференцировки нейтрофильных миелоцитов в метамиелоциты и в палочкоядерные нейтрофилы.

**Ключевые слова:** костный мозг, миелограмма, нейтрофилы, печень, паренхиматозное кровотечение

**Для цитирования:** Феленко Н. С., Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шерстенников Н. В., Калмин О. В. Реактивные изменения нейтрофильного роста костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения из печени // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 130–141. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-12

## Reactive changes in the neutrophilic bone marrow growth during the recovery period after parenchymal bleeding from the liver

© Феленко Н. С., Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шерстенников Н. В., Калмин О. В., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

N.S. Felenko<sup>1</sup>, N.A. Shutskiy<sup>2</sup>, S.L. Kashutin<sup>3</sup>,  
N.V. Sherstennikov<sup>4</sup>, O.V. Kalmin<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

<sup>5</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>nikolaifelenko@yandex.ru, <sup>2</sup>nikitashutskijj@rambler.ru, <sup>3</sup>sergeycash@yandex.ru,

<sup>4</sup>shersten96@gmail.com, <sup>5</sup>ovkalmin@gmail.com

**Abstract.** *Background.* Traumatic liver injury often leads to a serious condition of the patient with a high probability of death. In the surgeon's arsenal, local hemostatic agents occupy a leading place in parenchymal bleeding. However, there is no single medication that is reliable, effective, and safe. The purpose of the research was to study the nature of reactive changes on the part of the neutrophilic bone marrow germ in the recovery period after liver parenchymal bleeding when using a hemostatic collagen preparation. *Materials and methods.* An experimental study was conducted on 72 outbred rats. Two groups were identified: the control group (n = 19) and the experimental group (n = 53), in which parenchymal bleeding was simulated and hemostasis was achieved by pressing a collagen hemostatic sponge made of reindeer skin. Quantitative indicators of red bone marrow were studied in both groups. On days 3, 7, 14, and 21, laboratory animals were removed from the experiment, and bone marrow was collected for cytological examination. *Results.* In the recovery period after parenchymal bleeding of the liver, a statistically significant decrease in the content of neutrophilic myelocytes was recorded in the myelogram, and reactive changes were characterized by the prevalence of differentiation processes over proliferation processes, which was indicated by the accumulation of metamyelocytes and an increase in the content of rod-shaped neutrophils throughout the experiment. *Conclusion.* In the recovery period, the reactive changes in the neutrophilic link of the bone marrow consisted in the predominance of the processes of differentiation of neutrophilic myelocytes into metamyelocytes and rod-shaped neutrophils.

**Keywords:** bone marrow, myelogram, neutrophils, liver, parenchymatous haemorrhage

**For citation:** Felenko N.S., Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Sherstennikov N.V., Kalmin O.V. Reactive changes in the neutrophilic bone marrow growth during the recovery period after parenchymal bleeding from the liver. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):130–141. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-12

## Введение

Повреждение печени, сопровождающееся обильным кровотечением, способно быстро ухудшить состояние пациента и даже привести к летальному исходу [1–3]. Причина обильного кровотечения печени заключается в ее строении: наличие долей и сегментов, особенности архитектоники сосудов и протоков, отсутствие способности сосудов спадаться, чрезвычайно слабая возможность печени к сокращению, истекающая желчь, обладающая фибринолитической активностью [4, 5].

Наличие на современном этапе достаточно мощного арсенала хирургических и медикаментозных возможностей способствует повышению эффективности хирургического лечения и снижению смертности от печеночных кровотечений [6].

Однако проблема сохраняется в восстановительный период после кровотечения. С одной стороны, это связано с состоянием после острой потери значительного количества крови, а с другой – с собственно повреждением печени. Качественный и количественный клеточный состав печени и способ-

ность к полинуклеарности гепатоцитов формируют огромный регенеративный потенциал органа, который, тем не менее, не всегда проявляется в полной мере, что приводит к ухудшению качества здоровья [7].

Известно о непосредственном влиянии нейтрофилов на гепатоциты в фазу альтерации и экссудации воспалительного процесса: через секрецию миелопероксидазы и протеаз индуцируется внутриклеточный окислительный стресс, приводящий к некрозу гепатоцитов. Данный механизм не является специфичным и наблюдается не только при травматическом повреждении печени, но и при алкогольном гепатите, механической желтухе, токсическом гепатите [8]. В пролиферативную фазу нейтрофилы ключевой роли не играют, однако способность нейтрофилов продуцировать интерлейкин-1 (IL-1) обуславливает регуляцию роста как фибробластов, так и эндотелиоцитов. Известна также роль IL-1 в стимуляции синтеза и секреции коллагеназы фибробластами, что также необходимо для подавления избыточного фиброза [9].

В связи с этим представляют как теоретический, так и практический интерес механизмы, включающиеся в восстановительный период после травматического повреждения печени. Естественно полагать, что в эти механизмы может быть вовлечен орган, обладающий также огромным регенеративным потенциалом, а именно красный костный мозг. Поскольку в основе регенерации лежит способность к пролиферации и дифференцировке клеток, представляет интерес активность и соотношение этих процессов в нейтрофильном ростке костного мозга [10–12].

Таким образом, целью научного исследования являлось изучение характера реактивных изменений со стороны нейтрофильного ростка костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени при использовании гемостатического коллагенового препарата.

### **Материалы и методы исследования**

Экспериментальное исследование *in vivo* было проведено на 72 беспородных крысах обоих полов массой 180–220 г. Было создано две группы: контрольная (интактная) ( $n = 19$ ) и опытная ( $n = 53$ ), в которой моделировали паренхиматозное кровотечение и достигали гемостаз путем прижатия коллагеновой гемостатической губки, полученной из шкуры северного оленя [13]. В исследуемых группах изучали количественные показатели красного костного мозга.

Лабораторные животные содержались в одинаковых условиях вивария ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Оперативное вмешательство, наркоз, выведение животного из эксперимента и другие процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации, исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, протокол № 04/05-23 от 26.05.2023.

#### ***Методика моделирования паренхиматозного кровотечения из печени***

В остром эксперименте под ингаляционным наркозом после обработки операционного поля 0,5 % спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата проводили срединную лапаротомию с тщательным гемостазом краев раны. Скальпированную рану одной из долей печени наносили путем отсечения ча-

сти паренхимы по касательной траектории от диафрагмальной поверхности к висцеральной. Образовавшийся дефект составлял до 10 мм в длину и ширину, и до 5 мм в глубину (рис. 1,а). Модель скальпированной раны печени у крыс соотносится с клиническими ситуациями человека как результат травматического повреждения и обуславливает высокий процент летальности за счет обильной кровопотери. С целью оценки кровопотери до нанесения травмы печени под висцеральную поверхность помещалась сухая стерильная марлевая салфетка с заранее известной массой. В процессе кровотечения и до его окончания при необходимости проводилась замена салфетки (рис. 1, 2).

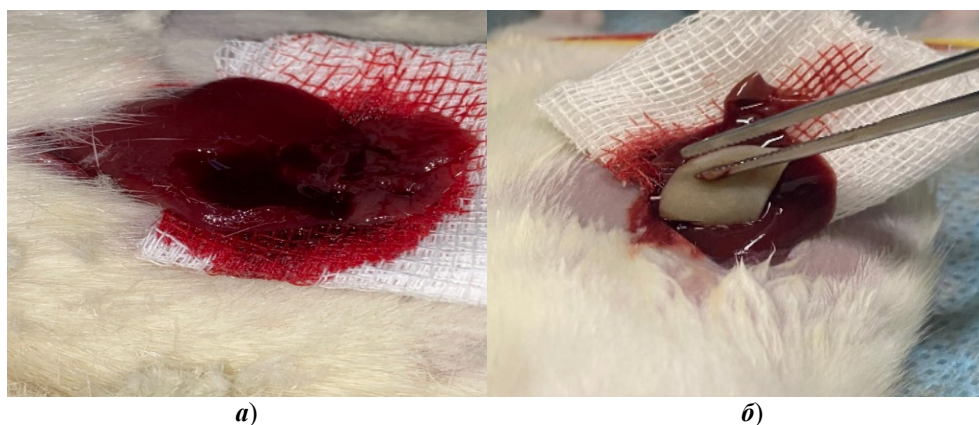


Рис. 1. Доля печени крысы после нанесенной скальпированной раны с активным кровотечением (а) и аппликация нативного коллагена на рану крысы (б)

На ране печени с паренхиматозным кровотечением в опытной группе фиксировали коллагеновый препарат (рис. 1,б), лишенный антигенных свойств и полученный из шкуры северного оленя, до достижения гемостаза [13]. После прекращения выделения крови из-под коллагенового продукта доля печени вместе с пластинкой погружалась в брюшную полость и проводилось послойное сшивание раны. По завершении оперативного вмешательства проводилось взвешивание салфеток, пропитанных кровью.

С целью изучения динамики реактивных изменений со стороны нейтрофильного ростка и регенеративных процессов в печени на 3, 7, 14 и 21-е сутки проводили выведение лабораторных крыс путем передозировки ингаляционного анестетика и забор цитологического материала красного костного мозга.

#### ***Методика определения содержания нейтрофильных лейкоцитов в костном мозге***

В соответствии с методом Е. И. Гольдберга [14] производился забор костного мозга, при котором использовали материал, непосредственно взятый из проксимального отдела бедренной кости. Мазки костного мозга после фиксации окрашивали по Романовскому – Гимзе и подсчитывали миелограмму. Наряду с миелограммой изучали сегментограмму, дифференцируя нейтрофилы на нейтрофильные миелоциты, метамиелоциты, а также палочкоядерные нейтрофилы с 2, 3, 4, 5 и более сегментами ядра.

### **Методика статистического анализа**

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS for Windows (версия 18.0). Распределение переменных было ненормальным, в связи с чем для описания выборок использовали подсчет медианы (Me) и межквартильных интервалов в виде 25 и 75 перцентилей (Q25; Q75). Значимость различий ( $p$ ) оценивали по непараметрическому Z-критерию Колмогорова – Смирнова. Статистическая достоверность присваивалась при значении  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Медиана массы салфетки до кровопотери равнялась 0,3095 г, после достижения гемостаза 2,3833 г. Объем кровопотери во время оперативного вмешательства составил 2,0738 г, что в перерасчете равнялось 2,1 мл, или 17,5 % от объема циркулирующей крови (12 мл является средним объемом циркулирующей крови у взрослой крысы массой 200 г). Поскольку не существует классификации степени тяжести кровотечения у лабораторных крыс, то теоретически можно экстраполировать полученные данные на классификацию, предложенную А. И. Горбашко (1982) и предположить легкую степень тяжести.

Весь восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени характеризовался статистически значимым снижением содержания (рис. 2,*а*) нейтрофильных миелоцитов (с 8,11 % (2,8; 11,0) до 2,4 % (1,6; 3,6);  $Z = 2,56$ ;  $p = 0,0001$ ). Пик их минимального содержания приходился на 7-е сутки эксперимента (1,6 % (1,0; 2,8);  $Z = 1,26$ ;  $p = 0,08$ ). Уровень нейтрофильных миелоцитов не достиг исходных значений даже к 21-м суткам (2,4 % (1,8; 3,4) против 8,1 % (2,8; 11,0);  $Z = 1,98$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени регистрируется статистически значимое снижение содержание нейтрофильных миелоцитов, особенно на 7-е сутки после кровотечения и к окончанию эксперимента, т.е. к 21-м суткам, и не достигает показателей контрольной группы (табл. 1).

Содержание нейтрофильных метамиелоцитов (рис. 2,*б*) в восстановительный период, наоборот, увеличилось (с 9,6 % (6,9; 10,0) до 11,6 % (8,4; 13,6);  $Z = 2,1$ ;  $p = 0,0001$ ). Минимальное значение их приходилось также на 7-е сутки эксперимента, составив 10,8 % (8,3; 12,2), различия незначимы ( $Z = 0,84$ ;  $p = 0,46$ ). К исходу эксперимента уровень нейтрофильных метамиелоцитов превышал значения контрольной группы (11,6 % (8,1; 13,9) против 9,6 % (6,9; 10,0);  $Z = 1,72$ ;  $p = 0,005$ ) (табл. 1).

Так как нейтрофильные миелоциты способны вступать в митоз, а у метамиелоцитов эта способность уже потеряна [2], то можно полагать, что снижение содержания нейтрофильных миелоцитов на фоне увеличения уровня метамиелоцитов может быть связано с высокой активностью дифференцировки из миелоцитов в метамиелоциты. Иными словами, реактивные изменения нейтрофильного звена костного мозга в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени характеризуются превалированием процессов дифференцировки над процессами пролиферации. Указанные реактивные изменения начинаются сразу после кровотечения, пик их достигается на 7-е сутки, к 21-м суткам данные изменения еще продолжаются.

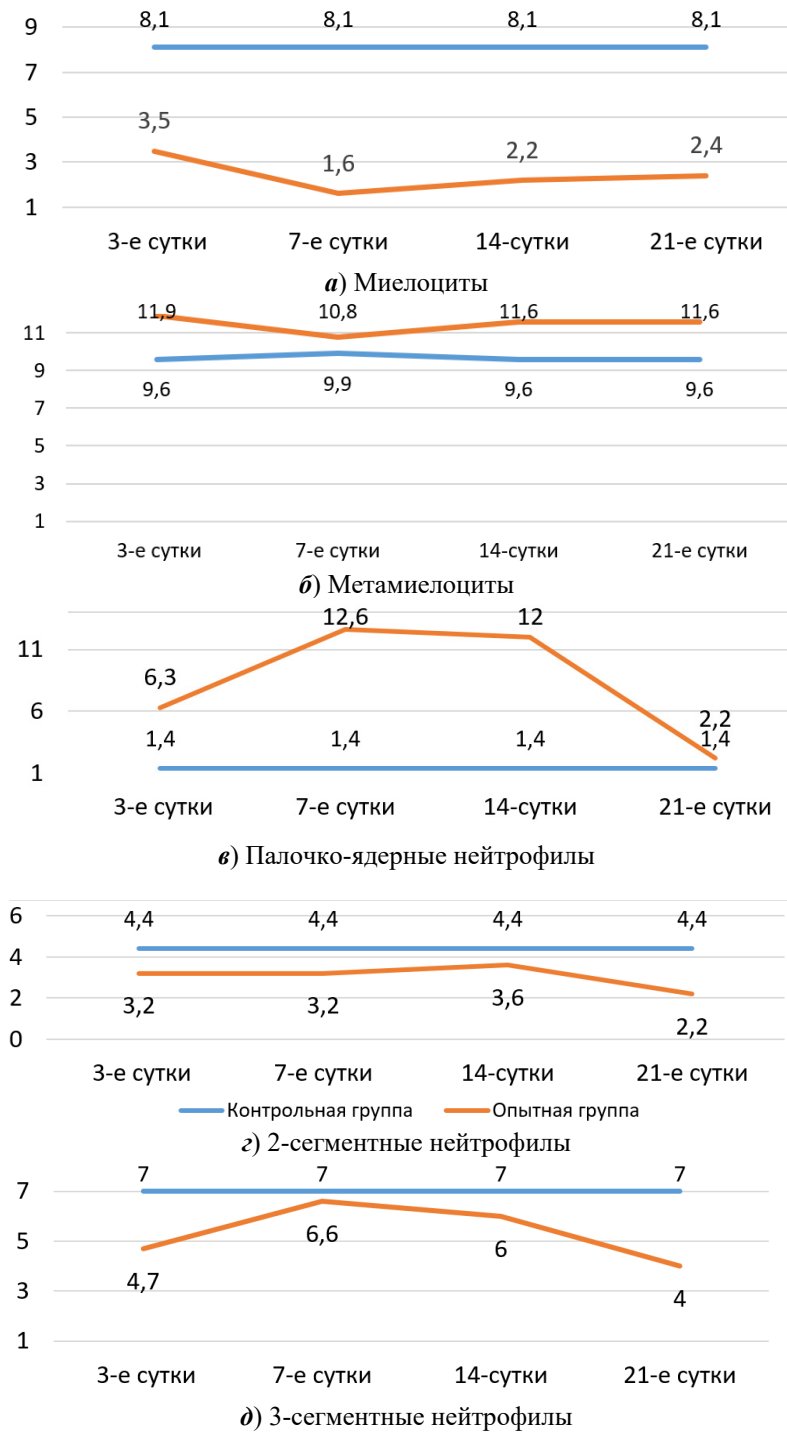


Рис. 2. Динамика изменения уровня (%) нейтрофильных миелоцитов (а), метамиелоцитов (б), палочкоядерных нейтрофилов (в), 2-сегментных нейтрофилов (г), 3-сегментных (д), 4-сегментных (е), 5-сегментных (ж) нейтрофилов у животных с поврежденной печенью в сравнении с контрольной (интактной) группой у животных с поврежденной печенью в сравнении с контрольной (интактной) группой (начало)

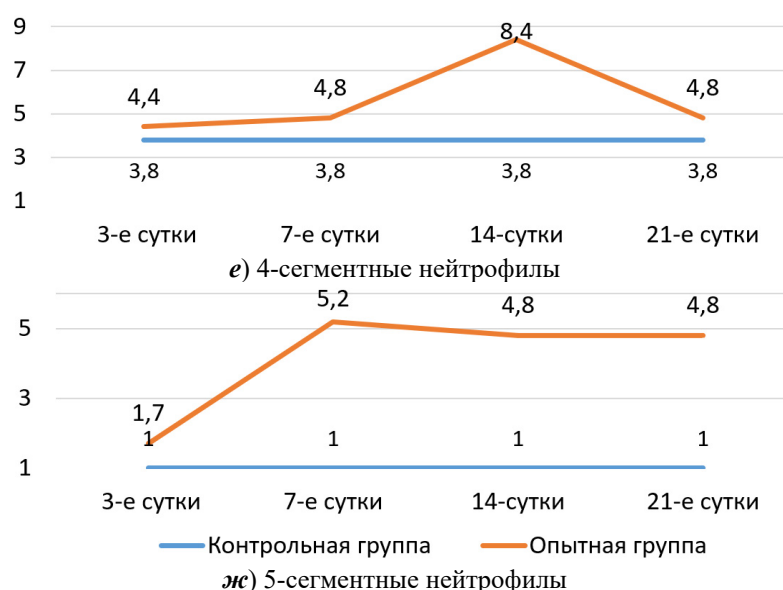


Рис. 2. Окончание

Таблица 1

Содержание нейтрофилов костного мозга после паренхиматозного кровотечения печени в зависимости от их морфологии и продолжительности эксперимента (Me ( % ) (Q25; Q75))

Показатель	Конт- рольная группа, n = 25	Опытная группа, n = 53	3-и сутки, n = 12	7-е сутки, n = 13	14-е сутки, n = 14	21-е сутки, n = 14
Миелоциты	8,1 (2,8;11,0)	2,4 (1,6;3,6)	3,5 (2,1;5,0)	1,6 (1,0;2,8)	2,2 (1,2;3,1)	2,4 (1,8;3,4)
Метамиелоциты	9,6 (6,9;10,0)	11,6 (8,4;13,6)	11,9 (10,6;14,6)	10,8 (8,3;12,2)	11,6 (8,2;13,6)	11,6 (8,1;13,9)
Палочко- ядерные	1,4 (0,5;5,3)	9,4 (7,0;12,8)	6,3 (5,4;8,5)	12,6 (9,5;16,1)	12,0 (9,8;13,3)	7,6 (6,6;8,9)
2 сегмента в ядре	4,4 (0,9;6,2)	3,0 (2,2;4,0)	3,2 (1,1;5,4)	3,2 (2,4;6,2)	3,6 (3,2;4,1)	2,2 (1,5;2,4)
3 сегмента в ядре	7,0 (0,3;10,3)	5,2 (4,0;6,8)	4,7 (3,8;5,9)	6,6 (4,0;9,2)	6,0 (4,3;8,5)	4,6 (3,5;5,5)
4 сегмента в ядре	3,8 (0,3;8,4)	4,4 (3,0;7,8)	4,4 (2,2;7,6)	4,4 (2,8;6,6)	8,4 (7,2;9,6)	4,0 (2,2;4,4)
5 и более сегментов в ядре	1,0 (0,1;3,3)	4,4 (2,4;6,2)	1,7 (0,9;3,4)	5,2 (3,7;8,6)	4,8 (3,1;6,2)	4,8 (3,4;7,7)

Содержание палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2,в) увеличивалось в среднем с 1,4 (0,5; 5,3) до 9,4 % (7,0; 12,8) ( $Z = 2,73$ ;  $p = 0,0001$ ), достигая максимальных значений на 7-е и 14-е сутки (12,6 % (9,5; 16,1) и 12,0 % (9,8; 13,3) соответственно). К окончанию эксперимента уровень палочкоядерных нейтрофилов заметно снизился (с 12,0 % (9,8; 13,3) до



7,6 % (6,6; 8,9);  $Z = 1,69$ ;  $p = 0,006$ ), не достигнув значений контрольной группы (1,4 % (0,5; 5,3);  $Z = 2,07$ ;  $p = 0,0001$ ) (см. табл. 1).

Процессы дифференцировки не ограничиваются только накоплением нейтрофильных метамиелоцитов. Об этом свидетельствует увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов на всем протяжении эксперимента, что особенно проявляется на 7-е и 14-е сутки. Учитывая наличие максимального содержания палочкоядерных нейтрофилов на 7-е и 14-е сутки, можно полагать, что процесс дифференцировки из метамиелоцитов в палочкоядерные нейтрофилы происходит на протяжении всего восстановительного периода, но особенно активно на 7-е и 14-е сутки после паренхиматозного кровотечения из печени.

Со стороны нейтрофилов, содержащих 2 сегмента в ядре (рис. 2,з), реактивные изменения в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения из печени заключались в незначительной тенденции к снижению их уровня с 4,4 % (0,9; 6,2) до 3,0 % (2,2; 4,0) ( $Z = 1,12$ ;  $p = 0,16$ ). Статистически значимый спад их уровня отмечали только в конце эксперимента – на 21-е сутки (с 3,6 % (3,2; 4,1) до 2,2 % (1,5; 2,4);  $Z = 0,76$ ;  $p = 0,004$ ), что существенно отличалось от исходных значений ( $Z = 1,44$ ;  $p = 0,03$ ).

Содержание нейтрофилов с 3 сегментами в ядре имело незначительную тенденцию к снижению в восстановительный период (см. рис. 2,д), но только в средних значениях (с 7,0 % (0,3; 10,3) до 5,2 % (4,0; 6,8);  $Z = 1,12$ ;  $p = 0,16$ ). Спад уровня данной субпопуляции нейтрофилов, отмеченный на 3-и сутки после паренхиматозного кровотечения печени (до 4,7 % (3,8; 5,9);  $Z = 1,33$ ;  $p = 0,05$ ), сменился увеличением их количества на 7-е сутки (до 6,6 % (4,0; 9,2) и 14-е сутки (до 6,0 % (4,3; 8,5)), что было сопоставимо с соответствующими значениями в контрольной группе ( $Z = 0,94$ ;  $p = 0,33$ ). По окончании эксперимента, т.е. на 21-е сутки, содержание нейтрофилов с 3 сегментами вновь снизилась до 4,6 % (3,5; 5,5), что существенно отличалось от исходных значений ( $Z = 1,38$ ;  $p = 0,04$ ) (см. табл. 1).

Характер реактивных изменений нейтрофилов, имеющих 2 и 3 сегмента в ядре, в восстановительный период после паренхиматозного кровотечения печени практически идентичен. Снижение содержания с 3-х по 14-е сутки регистрируется в виде слабых малозначительных тенденций и только с 14-х по 21-е сутки их уровень падает, что подтверждено статистически. Таким образом, накопления в костном мозге двух- и трехсегментных форм нейтрофилов не происходит. Наоборот, наличие слабых изменений в виде снижения их количества, вполне вероятно, может свидетельствовать об активной миграции двух- и трехсегментных форм нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь, а также об усиленной дифференцировке палочкоядерных нейтрофилов в двух- и трехсегментных нейтрофилы. Это может быть подтверждено, хотя и косвенно, снижением уровня клеток на 21-е сутки восстановительного периода как палочкоядерных нейтрофилов, так и нейтрофилов с 2 и 3 сегментами в ядре. Сегментация нейтрофилов необходима для миграции из крови в ткань – чем выше уровень сегментации, тем миграция проходит легче и быстрее [15, 16], и фагоцитарная активность выше у нейтрофилов, обладающих 2 и 3 сегментами в ядре, поэтому в миграционный процесс будут вовлекаться функционально активные, способные к фагоцитозу нейтрофилы, а не более сегментированные.

Реактивных изменений в содержании нейтрофилов с 4 сегментами в ядре (рис. 2,е) на 3-и и 7-е сутки не регистрировали: 3,8 % (0,3; 8,4) против 4,4 % (2,2; 7,6);  $Z = 0,78$ ;  $p = 0,57$ ) и против 4,4 % (2,8; 6,6) соответственно ( $Z = 0,46$ ;  $p = 0,98$ ). На 14-е сутки произошло резкое увеличение, что подтвердилось статистически: до 8,4 % (7,2; 9,6);  $Z = 1,76$ ;  $p = 0,004$ , а на 21-е сутки вновь их содержание упало до 4,0 % (2,2; 4,4);  $Z = 2,15$ ;  $p = 0,0001$ ; и не отличалась от контрольных цифр (3,8 % (0,3; 8,4);  $Z = 0,86$ ;  $p = 0,45$ ) (см. табл. 1).

Содержание нейтрофилов с 4 сегментами в ядре на протяжении всего периода наблюдения не отличалось от контрольных цифр за исключением статистически значимого увеличения их количества на 14-е сутки с последующим таким же резким снижением на 21-е сутки фактически до уровня контрольной группы. Хотя данные изменения можно расценить как случайный всплеск, считаем, что необходимо учитывать тенденцию к увеличению трех-сегментных форм на 7-е и 14-е сутки, что свидетельствует об активизации сегментации ядер нейтрофилов. Подтверждением активизации сегментации с 7-х по 21-е сутки может служить увеличение содержания нейтрофилов с 5 сегментами в ядре (рис. 2,ж).

До 3-х суток восстановительного периода после паренхиматозного кровотечения печени реакции со стороны нейтрофилов, содержащих 5 и более сегментов в ядре, замечено не было (в опытной группе 1,7 % (0,9; 3,4), в контрольной 1,0 % (0,1; 3,3);  $Z = 1,03$ ;  $p = 0,24$ ). Только на 7-е сутки количество их резко увеличилось, достигнув максимума (5,2 % (3,7; 8,6);  $Z = 1,5$ ;  $p = 0,02$ ), а на 14-е и 21-е сутки эксперимента содержание их держалось на уровне 4,8 %, что существенно отличалась от исходных значений ( $Z = 1,65$ ;  $p = 0,008$ ) (см. табл. 1).

### Заключение

Таким образом, в восстановительный период реактивные изменения нейтрофильного звена костного мозга заключались в превалировании процессов дифференцировки нейтрофильных миелоцитов в метамиелоциты и в палочкоядерные нейтрофилы. Формирование пула зрелых нейтрофилов происходило за счет активной сегментации клеток с двумя и тремя сегментами в ядре, с последующей их миграцией в периферическую кровь и накоплением в костном мозге нейтрофилов с 5 сегментами и более. Использование в качестве остановки паренхиматозных кровотечений гемостатического коллагенового средства из шкуры северного оленя эффективно в хирургической практике.

### Список литературы

1. Sauaia A., Moore F. A., Moore E. E., Moser K. S., Brennan R., Read R. A., Pons P. T. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1995. Vol. 38 (2). P. 185–193. doi: 10.1097/00005373-199502000-00006
2. Brilliantino A., Iacobellis F., Festa P., Mottola A., Acampora C., Corvino F., Del Giudice S., Lanza M., Armellino M., Niola R., Romano L., Castriconi M., De Palma M., Noschese G. Non-Operative Management of Blunt Liver Trauma: Safety, Efficacy and Complications of a Standardized Treatment Protocol // Bull Emerg Trauma. 2019. Vol. 7 (1). P. 49–54. doi: 10.29252/beat-070107

3. Евтихов А. В., Любимый Е. Д., Ким В. Л. Клинические наблюдения тяжелых травматических повреждений печени // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020. Т. 7. С. 89–92. doi: 10.17116/hirurgia202007189
4. Бунатян А. Г., Завенян З. С., Багмет Н. Н. Проблема гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. 2003. Т. 9. С. 18–23.
5. Литвин А. А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки // Хирургия. 2000. Т. 4. С. 74–76.
6. Рагимов Г. С. Способы остановки кровотечения при повреждениях печени и селезенки // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2010. Т. 12. С. 53–57.
7. Воронцов А. К., Трошин В. П., Пархисенко Ю. А., Корсаков А. В., Климашевич А. В. Особенности регенерации клеток печени после травмы в экспериментальном исследовании // Современные проблемы науки и образования. 2020. Т. 4. doi: 10.17513/spno.29941
8. Горещкая М. В. Роль нейтрофилов, лимфоцитов, клеток Ито, купферовских, дендритных и синусоидальных эндотелиальных клеток в печени // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2008. Т. 1. С. 28–34.
9. Долгушин И. И., Мезенцева Е. А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 609–624. doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258
10. Kobayashi S. D., Malachowa N., De Leo F. R. Influence of microbes on neutrophil life and death // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Vol. 7. P. 159. doi: 10.3389/fcimb.2017.00159
11. Yang P., Li Y., Xie Y., Liu Y. Different faces for different places: heterogeneity of neutrophil phenotype and function // J. Immunol. Res. 2019. P. 8016254. doi: 10.1155/2019/8016254
12. Потапнев М. П., Гущина Л. М., Мороз Л. А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология. 2019. Т. 40, № 5. С. 84–96. doi: 10.24411/0206-4952-2019-15009
13. Патент 2825463 Российская Федерация. Способ получения ксеногенного биоматериала из коллагена дермы северного оленя в виде пленки / Кашутин С. Л., Холопов Н. С., Горбатова Л. Н., Мизгирев Д. В., Оправин А. С., Шутский Н. А., Феленко Н. С. Заявл. 22.06.2023 ; опублик. 26.08.2024. Бюлл. № 24.
14. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Провалова Н. В. [и др.]. Роль нервной системы в регуляции кроветворения. Томск : Изд-во Томского ун-та, 2004. 146 с.
15. Shen C., Mulder E., Buitenwerf W., Postat J., Jansen A., Kox M., Mandl J. N., Vrisekoop N. Nuclear segmentation facilitates neutrophil migration // J Cell Sci. 2023. Vol. 136 (11). doi: 10.1242/jcs.260768 PMID: 37288767 PMCID: PMC10309577
16. Долгушин И. И., Мезенцева Е. А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 25–41. doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258

### References

1. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E., Moser K.S., Brennan R., Read R.A., Pons P.T. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995;38(2):185–193. doi: 10.1097/00005373-199502000-00006
2. Brilliantino A., Iacobellis F., Festa P., Mottola A., Acampora C., Corvino F., Del Giudice S., Lanza M., Armellino M., Niola R., Romano L., Castriconi M., De Palma M., Noschese G. Non-Operative Management of Blunt Liver Trauma: Safety, Efficacy and Complications of a Standardized Treatment Protocol. *Bull Emerg Trauma*. 2019;7(1):49–54. doi: 10.29252/beat-070107

3. Evtikhov A.V., Lyubivyy E.D., Kim V.L. Clinical observations of severe traumatic liver injuries. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. = Surgery. N.I. Pirogov Journal. 2020;7:89–92. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202007189
4. Bunatyan A.G., Zavenyan Z.S., Bagmet N.N. The issue of hemostasis and hermeticity in liver resections using fibrin-collagen substance. *Khirurgiya = Surgery*. 2003;9:18–23. (In Russ.)
5. Litvin A.A. Local hemostasis in surgery of liver and spleen injuries. *Khirurgiya = Surgery*. 2000;4:74–76. (In Russ.)
6. Ragimov G.S. Methods for stopping bleeding in case of liver and spleen damage. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2010;12:53–57. (In Russ.)
7. Vorontsov A.K., Troshin V.P., Parkhisenko Yu.A., Korsakov A.V., Klimashevich A.V. Peculiarities of liver cell regeneration after injury in an experimental study. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2020;4. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.29941
8. Goretskaya M.V. The role of neutrophils, lymphocytes, Ito cells, Kupffer, dendritic and sinusoidal endothelial cells in the liver. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*. 2008;1:28–34. (In Russ.)
9. Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part 1. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2020;10(4):609–624. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258
10. Kobayashi S.D., Malachowa N., De Leo F.R. Influence of microbes on neutrophil life and death. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:159. doi: 10.3389/fcimb.2017.00159
11. Yang P., Li Y., Xie Y., Liu Y. Different faces for different places: heterogeneity of neutrophil phenotype and function. *J. Immunol. Res.* 2019;8016254. doi: 10.1155/2019/8016254
12. Potapnev M.P., Gushchina L.M., Moroz L.A. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations in health and disease. *Immunologiya = Immunology*. 2019;40(5):84–96. (In Russ.). doi: 10.24411/0206-4952-2019-15009
13. Patent 2825463 Russian Federation. *Sposob polucheniya ksenogenного biomateriala iz kollagena dermy severnogo olenya v vide plenki = A method for producing xenogenic biomaterial from reindeer dermal collagen in the form of a film*. Kashutin S.L., Kholopov N.S., Gorbatoва L.N., Mizgirev D.V., Opravin A.S., Shutskiy N.A., Felenko N.S. Appl. 22.06.2023; publ. 26.08.2024; Bull. № 24. (In Russ.)
14. Gol'dberg E.D., Dygay A.M., Provalova N.V. et al. *Rol' nervnoy sistemy v regulyatsii krovotvorennya = The role of the nervous system in the regulation of hematopoiesis*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 2004:146. (In Russ.)
15. Shen C., Mulder E., Buitenwerf W., Postat J., Jansen A., Kox M., Mandl J.N., Vriskoop N. Nuclear segmentation facilitates neutrophil migration. *J Cell Sci.* 2023;136(11). doi: 10.1242/jcs.260768 PMID: 37288767 PMCID: PMC10309577
16. Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2021;11(1):25–41. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Николай Сергеевич Феленко**

ассистент кафедры хирургии, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

##### **Nikolay S. Felenko**

Assistant of the sub-department of surgery, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Никита Алексеевич Шутский***

кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51); доцент кафедры биологии, экологии и биотехнологии, Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17)

E-mail: nikitashutskijj@rambler.ru

***Nikita A. Shutskiy***

Candidate of biological sciences, associate professor of the sub-department of histology, cytology and embryology, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia); associate professor of the sub-department of biology, ecology, and biotechnology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov (17 Severnoy Dviny embankment, Arkhangelsk, Russia)

***Сергей Леонидович Кашутин***

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: sergeycash@yandex.ru

***Sergey L. Kashutin***

Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of skin and venereal diseases, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Николай Владимирович Шерстенников***

аспирант, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: shersten96@gmail.com

***Nikolay V. Sherstennikov***

Postgraduate student, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Олег Витальевич Калмин***

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

***Oleg V. Kalmin***

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 10.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 03.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 23.06.2025**

УДК 616.44

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-13

## **Взаимосвязь микроморфологии щитовидной железы, уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона в крови (обзор литературы)**

**Н. О. Цыплихин<sup>1</sup>, М. Г. Федорова<sup>2</sup>, Е. В. Комарова<sup>3</sup>,  
Н. С. Яковлева<sup>4</sup>, В. С. Васильев<sup>5</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>cyplikhin@mail.ru, <sup>2</sup>fedorovamerry@gmail.com, <sup>3</sup>ekaterina-log@inbox.ru,  
<sup>4</sup>natali.yakovleva2002@yandex.ru, <sup>5</sup>vsvasilyev@list.ru

**Аннотация.** Одной из распространенных патологий щитовидной железы является гипотиреоз. Данный синдром обусловлен дефицитом тиреоидных гормонов, вызванным недостаточностью йода в организме. Согласно статистическим данным отмечается рост распространенности и заболеваемости гипотиреозом. Приведены статистические данные о распространенности и гипотиреоза. Проведен анализ экспериментальных данных и выделены основные изменения, возникающие в щитовидной железе при гипотиреозе. Дана оценка взаимосвязи структурных изменений в щитовидной железе с уровнями тиреотропного гормона,  $T_3$  и  $T_4$  в крови. В ходе изучения экспериментальных данных было выявлено, что изменения микроморфологии щитовидной железы при гипотиреозе затрагивают как компоненты паренхимы, так и стромы. Происходит увеличение доли мелких и средних фолликулов различной формы. Увеличиваются высота А-клеток и диаметр их ядра. В цитоплазме клеток отмечаются вакуолизация и появление полостей с коллоидом. Увеличивается объем стромы, в то же время происходит снижение объемной плотности кровеносных и лимфатических капилляров. Наблюдается прямая зависимость между степенью изменения гормонального статуса организма при гипотиреозе и выраженностью микроскопических изменений в щитовидной железе.

**Ключевые слова:** экспериментальный гипотиреоз, морфометрия, тироциты, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны

**Для цитирования:** Цыплихин Н. О., Федорова М. Г., Комарова Е. В., Яковлева Н. С., Васильев В. С. Взаимосвязь микроморфологии щитовидной железы, уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона в крови (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 142–155. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-13

## **Relationship between thyroid gland micromorphology, thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in the blood (literature review)**

**N.O. Tsyplikhin<sup>1</sup>, M.G. Fedorova<sup>2</sup>, E.V. Komarova<sup>3</sup>,  
N.S. Yakovleva<sup>4</sup>, V.S. Vasil'ev<sup>5</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>cyplikhin@mail.ru, <sup>2</sup>fedorovamerry@gmail.com, <sup>3</sup>ekaterina-log@inbox.ru,  
<sup>4</sup>natali.yakovleva2002@yandex.ru, <sup>5</sup>vsvasilyev@list.ru

© Цыплихин Н. О., Федорова М. Г., Комарова Е. В., Яковлева Н. С., Васильев В. С., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

**Abstract.** One of the common thyroid pathologies is hypothyroidism. This syndrome is caused by a deficiency of thyroid hormones caused by iodine deficiency in the body. According to statistics, there is an increase in the prevalence and incidence of hypothyroidism. The article presents statistical data on the prevalence and hypothyroidism. An analysis of experimental data was conducted and the main changes occurring in the thyroid gland during hypothyroidism were identified. An assessment was made of the relationship between structural changes in the thyroid gland and the levels of TSH, T3 and T4 in the blood. During the study of the experimental data, it was revealed that changes in the morphology of the thyroid gland in hypothyroidism affect both the components of the parenchyma and stroma. There is an increase in the proportion of small and medium follicles of various shapes. The height of A-cells and the diameter of their nucleus increase. Vacuolization and the appearance of cavities with colloid are noted in the cytoplasm of cells. The volume of the stroma increases, while the volume density of the blood and lymphatic capillaries decreases. There is a direct relationship between the degree of change in the hormonal status of the body in hypothyroidism and the severity of morphological changes in the thyroid gland.

**Keywords:** experimental hypothyroidism, morphometry, thyrocytes, thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones

**For citation:** Tsyplikhin N.O., Fedorova M.G., Komarova E.V., Yakovleva N.S., Vasil'ev V.S. Relationship between thyroid gland micromorphology, thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in the blood (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):142–155. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-13

## Введение

Патология щитовидной железы – одна из самых распространенных проблем современной медицины. Основной причиной развития тиреоидных заболеваний является дефицит йода. С каждым годом повышается распространенность недостаточности йода как приобретенной, так и врожденной формы. Нехватка йода часто приводит к специфическим заболеваниям щитовидной железы. К таким заболеваниям относятся гипотиреоз и тиреотоксикоз. Наиболее распространенным является гипотиреоз [1–5].

Гипотиреоз – синдром, который возникает в результате дефицита гормонов щитовидной железы. Он занимает второе место по распространенности эндокринологической патологии, уступая лишь сахарному диабету [6–9]. Согласно данным исследования NHANES-III, распространенность гипотиреоза в мире составила 4,6 %, из них 4,3 % приходится на субклинический гипотиреоз и 0,3 % – на манифестный [10–13]. За период с 2009 по 2018 г. отмечается рост распространенности гипотиреоза в Российской Федерации. Ежегодно выявляется 24,9 новых случаев гипотиреоидного состояния на 100 тыс. человек. За данный период также отмечается рост заболеваемости гипотиреозом с ежегодным приростом 2,9 случая на 100 тыс. человек [14]. Гипотиреоз чаще диагностируется у женщин среднего и пожилого возраста [15–19].

Дефицит йода приводит к недостаточному синтезу тиреоидных гормонов, что, в свою очередь, сказывается на структуре щитовидной железы. Для определения морфофункциональных изменений в железе при гипотиреозе исследователи используют различные модели гипотиреоза [20, 21].

Экспериментальный гипотиреоз – это метод, который позволяет изучить микроморфологию и физиологию организма лабораторного животного в условиях гипотиреоза, вызванного различными воздействиями. В настоящее

время существует большое количество моделей искусственно вызванного гипотиреоза, но наиболее распространенными являются несколько моделей:

1. Первое место по частоте использования занимает фармакологическая модель гипотиреоза. Данный метод подразумевает применение различных фармакологических препаратов с целью снижения уровня тиреоидных гормонов [22–26].

2. Хирургическая модель гипотиреоза заключается в оперативном удалении щитовидной железы с целью предотвращения действия на организм эндогенных тиреоидных гормонов [27–29].

3. Диетическая модель является наиболее простой, поскольку для возникновения гипотиреоидного состояния требуется изменить рацион лабораторного животного [30–32].

4. Принципом радиоизотопной модели является введение радиоактивного изотопа йода для дальнейшего изучения лабораторных животных с врожденным гипотиреозом [33].

5. Учеными также разработана генетическая модель гипотиреоза, позволяющая получить животных с определенным набором генов, ответственных за функционирование щитовидной железы [34, 35].

Каждая из перечисленных моделей дает возможность создать нужные условия для проведения эксперимента, чтобы определить микроскопические и функциональные параметры щитовидной железы при гипотиреозе.

#### **Аспекты микроморфологии щитовидной железы при гипотиреозе: экспериментальные данные**

При изучении структуры и функциональных показателей щитовидной железы в условиях экспериментального гипотиреоза были получены различные данные, свидетельствующие о перестройке ее гистоархитектоники и изменении функциональной активности по сравнению с нормальными показателями.

В норме дольки щитовидной железы формируются путем деления паренхимы тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащими междольковые артерии и вены. Фолликулы имеют преимущественно средние размеры, их диаметр в данном исследовании составил около  $59,45 \pm 7,10$  мкм. Фолликулы выстланы монослоем из типичных А-клеток, высота которых в эксперименте составила в среднем  $15,27 \pm 0,69$  мкм, а диаметр их ядер –  $7,15 \pm 0,68$  мкм [36].

При экспериментальном гипотиреозе в опытах отмечается перестройка паренхимы и стромы щитовидной железы, что выражается в изменении морфометрических показателей. В одном из исследований [37] было выявлено, что при гипотиреоидном состоянии большую часть паренхимы составляют фолликулы мелкого и среднего размера. По данным эксперимента, средний диаметр фолликула уменьшается по сравнению с нормой и составляет 43,93 мкм, общая площадь фолликула уменьшается 2,2 раза, площадь коллоида в фолликулах и площадь фолликулярного эпителия также уменьшаются в 2,3 и 1,7 раза соответственно. Происходит увеличение соотношения фолликулярных тироцитов к интерфолликулярным в 3,9 раза за счет увеличения числа последних. Высота тироцитов составляет 11,10 мкм. Отметим, что средний диаметр (5,40 мкм) и объем ядра практически не изменяются, при этом ядерно-клеточный индекс уменьшается в 1,2 раза. В тироцитах появля-



ются расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума, деструктурированные митохондрии, количество лизосом уменьшается, формируются полости, содержащие коллоид. Объемная плотность коллоида увеличивается в 1,9 раза. Микроскопические изменения выявляются и в межфолликулярном пространстве. Соотношение фолликулярной эпителиальной ткани, коллоида и интерстиция составляет 1 : 1,3 : 1,2. Изменения межфолликулярного пространства связаны с уплощением тироцитов, тесным расположением их мембран с кровеносными и лимфатическими сосудами. Удельная доля интерстиция повышается в 1,86 раза, объемная плотность кровеносных и лимфатических капилляров уменьшается в 2,7 и 2,2 раза соответственно.

Таким образом, при гипотиреозе в паренхиме преобладают фолликулы малых и средних размеров, площадь фолликула, площадь коллоида и фолликулярного эпителия уменьшаются. Снижается соотношение фолликулярной эпителиальной ткани, коллоида и интерстиция. Объемная плотность кровеносного и лимфатического русла также уменьшается.

Морфометрические показатели щитовидной железы при гипотиреозе нестатичны и изменяются с течением времени. В одном из подобных исследований [38] было выявлено разрыхление соединительнотканых перегородок, капиллярное полнокровие, уменьшение размеров и площади фолликулов. В тироцитах цитоплазма приобретает «пенистую» вакуолизированную структуру. Часть клеток подвержена дистрофии и некробиозу. Высота тиреоидного эпителия уменьшалась в течение первых 7 суток, затем повышалась к 30-м суткам (5,87 мкм), минимальный (24,45 мкм) и максимальный диаметры и площадь фолликулов уменьшались через 7 суток. Ядерно-клеточное отношение в течение всего времени эксперимента оставалось низким, а показатель накопления коллоида увеличивался через 1 сутки и уменьшался к концу первого месяца.

Таким образом, при искусственно вызванном гипотиреозе происходит временное уменьшение высоты фолликулярного эпителия и увеличение показателя накопления коллоида. С течением времени все микроморфологические показатели приходят к значениям, соответствующим степени тяжести гипотиреоза. При этом на формирование типичной для гипотиреоза микроскопической картины в щитовидной железе уходит до 30 суток.

#### **Оценка взаимосвязи микроморфологии щитовидной железы и данных лабораторных исследований**

В ряде экспериментов изучается взаимосвязь морфометрических показателей щитовидной железы с уровнем тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина в крови.

При гипотиреозе происходит нарушение долькового строения щитовидной железы за счет разволокнения и утолщения соединительнотканной основы междольковых перегородок. Количество паренхимы увеличивается, однако ее гистоархитектоника также нарушена: размеры и форма фолликулов варьируют в широком диапазоне, встречаются как от атрофичных и деформированных, так и крупные фолликулы без четких границ. Средний диаметр фолликулов в данном исследовании составил 117,81 мкм. В фолликулярном эпителии выражено набухание и зернистость цитоплазмы. Высота тироцитов при их цилиндрической форме повышена, и в эксперименте составила

18,72 мкм. Ядра тироцитов приобретают вытянутую форму; их диаметр стал равен 8,54 мкм. Вместе с этим в крови происходит изменение концентрации гормонов: в эксперименте было зарегистрировано повышение тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,465 мМЕ/л, снижение концентрации трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>) до 0,562 и 4,833 пг/мл соответственно [39].

В аналогичном исследовании также была изучена взаимосвязь изменения уровня тиреоидных гормонов и морфометрических параметров щитовидной железы. Так, было зарегистрировано увеличение ТТГ в 6 раз, снижение Т<sub>3</sub> на 15 % и Т<sub>4</sub> – на 43 % по сравнению с интактной группой животных. Диаметр фолликула (116,04 мкм) и площадь коллоида уменьшились на 26 и 24 % соответственно. В то же время происходило увеличение высоты тироцитов на 48 % (31,50 мкм), площади тироцитов в 4,6 раза и митотического индекса в 4,8 раза [40].

В ходе аналогичного исследования было выявлено изменение взаимосвязи микроморфологии паренхимы щитовидной железы и концентрации тиреоидных гормонов в рамках экспериментальной модели «гипотиреоз-стресс» [41]. По итогам исследования было выявлено преобладание мелких фолликулов измененной формы – от округлой до звездчатой (диаметр фолликула – 90,9 мкм). В округлых фолликулах коллоид имел зоны лизиса, а в звездчатых фолликулах – базофильные включения. Интерфолликулярные тироциты преобладали над фолликулярными. Тироциты центральных фолликулов имели ядра нормальной формы (диаметр ядра – 12,2 мкм) с одним или двумя ядрышками; тироциты фолликулов звездчатой формы были либо уплощенными, либо высоко призматическими. Вместе с этим отмечалось повышение уровня тиреотропного гормона на 21,4 %, снижение уровня трийодтиронина на 42,9 % и понижение уровня тироксина на 16,36 % по сравнению с нормой.

Таким образом, было выявлено, что в условиях гипотиреоза характерные изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови напрямую коррелируют с изменениями морфометрических параметров в щитовидной железе. Кроме размеров фолликулов, меняется их форма: обнаруживаются как фолликулы округлой, так и звездчатой формы. Коллоид, несмотря на снижение функциональной активности органа, наблюдающейся при гипотиреозе, содержит участки лизиса. Степень изменения гистоархитектоники щитовидной железы зависит в первую очередь от уровня свободных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>.

Анализ экспериментальных данных выявил морфометрические и функциональные показатели щитовидной железы, характеризующие ее гистоархитектонику и функциональную активность при гипотиреозе по сравнению с нормальными показателями [42–44]. При анализе полученных данных в наибольшей степени взаимосвязь прослеживается между уровнем ТТГ и высотой тироцитов: при повышении уровня тиреотропного гормона в 4,65 раза происходит увеличение высоты А-клеток на 22,6 % (в 1,23 раза), а повышение концентрации данного гормона в крови в 6 раз коррелирует с увеличением высоты тироцитов уже на 106 % (более чем в 2 раза). Также наблюдается взаимосвязь соотношения между уровнем ТТГ и средним диаметром фолликулов: повышение уровня тиреотропного гормона на 20 % ведет к увеличению диаметра фолликулов на 53 % (в 1,5 раза), а при увеличении концентрации гормона в плазме крови в 6 раз – на 95 % (в 1,98 раза). Четкая взаимо-

связь между степенью микроскопических изменений в щитовидной железе и концентрацией в плазме крови  $T_3$  и  $T_4$  четко не прослеживается, что можно объяснить ТТГ и микроморфологическими параметрами: концентрация гормонов щитовидной железы варьирует в широком диапазоне в течение суток. При этом уровень  $T_3$  и  $T_4$  в крови может значительно меняться в течение суток, в то время как ТТГ и элементы гистоархитектоники щитовидной железы являются параметрами, изменяющимися в течение относительно длительного промежутка времени [38, 45–50]. Следовательно, различные показатели концентрации трийодтиронина и тироксина в экспериментах не имеют выраженной взаимосвязи с микроскопическими изменениями в щитовидной железе, в отличие от концентрации ТТГ (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1  
Морфометрические и функциональные показатели щитовидной железы в норме (исследование 1) и при гипотиреозе (исследования 2–4)

№ исследования	ТТГ, мМЕ/л	Общий $T_3$ , нг/дл	Свободный $T_3$ , пг/мл	Общий $T_4$ , мкг/дл	Свободный $T_4$ , нг/дл	Диаметр фолликула, мкм	Высота тироцита, мкм	Диаметр ядра тироцита, мкм
1	0,1	250	<b>3,42</b>	<b>460</b>	1,22	59,45	15,27	7,15
2	0,12	142,7		384,7		90,9		12,2
3	0,465		0,562		0,483	117,81	18,72	8,54
4	0,6		1,07		0,6	116,04	31,50	

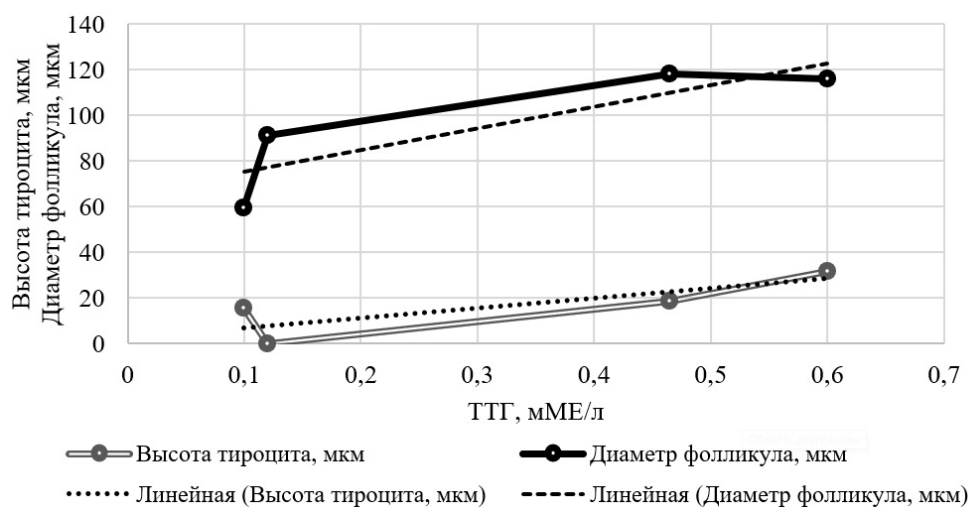


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем ТТГ, высотой тироцита и диаметром фолликула

### Заключение

Можно сделать вывод, что при гипотиреозе изменения затрагивают как уровень ТТГ и тиреоидных гормонов, так и микроморфологию щитовидной

железы. Имеется связь между уровнем ТТГ и степенью микроскопических изменений в органе, при этом не отмечается выраженной взаимосвязи между строением щитовидной железы и уровнями  $T_3$  и  $T_4$ .

### Список литературы

1. Абдулхабирова Ф. М., Бабарина М. Б. Современные методы диагностики и лечения синдрома гипотиреоза // Трудный пациент. 2014. Т. 12, № 7. С. 42–47.
2. Бирюкова Е. В., Килейников Д. В., Соловьева И. В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2020. № 7. С. 92–103. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107
3. Кузнецов Е. В., Жукова Л. А., Пахомова Е. А. [и др.]. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности // Современные проблемы науки и образования. 2017. №. 4. С. 62–62.
4. Насвалиев З. А. У., Журакулов М. Ш. У., Жураев Ш. Б. У. [и др.]. Гипотиреоз // Science and Education. 2023. Т. 4, № 5. С. 328–338.
5. Цанава И. А., Булгакова С. В., Меликова А. В. [и др.]. Гипотиреоз у пожилых // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27, № 3-4. С. 75–81. doi: 10.26347/1607-2499202103-04075-081
6. Вербовой А. Ф., Долгих Ю. А., Вербовая Н. И. Гипотиреоз – междисциплинарная проблема // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, № 9. С. 509–515. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515
7. Коровкина Е. В., Шкляев А. Е. Патогенетические аспекты комплексной терапии когнитивных нарушений у больных первичным гипотиреозом // Дневник Казанской медицинской школы. 2019. №. 1. С. 182–187.
8. Стяжкина С. Н., Ахметшина Г. З., Огнев О. И. [и др.]. Послеоперационный гипотиреоз // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6. С. 67–67.
9. Эркенова Л. Д. Динамика морфофункциональных изменений в надпочечниках крыс при экспериментальном гипотиреозе // Вестник научных конференций. 2020. №. 7-2. С. 166–169.
10. Глушаков Р. И., Козырко Е. В., Соболев И. В. [и др.]. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 1. С. 77–84. doi: 10.17750/KMJ2017-77
11. Панфилова Е. А., Исаева М. П., Трошина Е. А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена // Медицинский совет. 2020. № 11. С. 124–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130
12. Припутневич Д. Н. К вопросу анализа распространенности гипотиреоза у пациентов с аффективными расстройствами // Прикладные информационные аспекты медицины. 2015. Т. 18, № 4. С. 50–56.
13. Шутова А. С., Дзеранова Л. К., Воротникова С. Ю. [и др.]. Стресс-индуцированные эндокринопатии // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21, № 1. С. 98–106.
14. Трошина Е. А., Платонова Н. М., Панфилова Е. А. Динамика эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения Российской Федерации: аналитический отчет за период 2009–2018 гг. // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 10–19. doi: 10.14341/probl12433
15. Долгих Ю. А., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Субклинический гипотиреоз // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 2. С. 118–122. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-118-122
16. Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 3. С. 79–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-79-81
17. Петунина Н. А., Трухина Л. В. Гипотиреоз // РМЖ. 2013. Т. 21, № 12. С. 664–666.

18. Пузин Д. А., Аристархов В. Г., Аристархов Р. В. [и др.]. Применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении субклинического гипотиреоза различной этиологии // *Лазерная медицина*. 2017. Т. 21, № 1. С. 11–14.
19. Шестакова Т. П. Субклинический гипотиреоз-современный взгляд на проблему // *РМЖ*. 2016. Т. 24, № 1. С. 6–8.
20. Сергалиева М. У., Абдулкадырова Э. И., Ясенявская А. Л. Экспериментальные модели патологий щитовидной железы // *Астраханский медицинский журнал*. 2020. Т. 15, № 1. С. 98–107. doi: 10.17021/2020.15.1.98.107
21. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Суворова Г. Н. [и др.]. Экспериментальные модели гипотиреоза // *Морфологические ведомости*. 2021. Т. 29, № 1. С. 69–76. doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(1):69-76
22. Долوماتов С. И., Новиков Н. Ю., Касич И. Н. [и др.]. Особенности реакции почек гипотиреоидных белых крыс на однократное введение L-тироксина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018. Т. 81, № 6. С. 9–13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-6-9-13
23. Камилов Ф. Х., Гансеев Т. И., Козлов В. Н. [и др.]. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс // *Биомедицина*. 2018. № 1. С. 59–70.
24. Лемза С. В., Хамаева Н. А., Торопова А. А. [и др.]. «Тиреотон» как фитокорректор дисфункций митохондрий мозга при экспериментальном гипотиреозе // *Байкальский медицинский журнал*. 2015. Т. 133, № 2. С. 112–115.
25. Максютос Р. Р., Байматов В. Н., Пономарева Л. Ф. [и др.]. Изучение тиреоидного статуса крыс при коррекции нарушений, индуцированных экспериментальным гипотиреозом // *Российский ветеринарный журнал*. 2013. № 3. С. 36–39.
26. Разаков Б. Ю., Чартаков К. Экспериментальные модели патологии щитовидной железы // *Мировая наука*. 2024. № 4 (85). С. 80–83.
27. Боташева В. С., Эркенова Л. Д., Кубанова А. Б. [и др.]. Морфологические изменения в поджелудочной железе при послеоперационном гипотиреозе в эксперименте // *Медицинский алфавит*. 2022. № 12. С. 34–37. doi: 10.33667/2078-5631-2022-12-34-37
28. Коготыжева М. А., Эркенова Л. Д., Долаев А. А. Протекторное действие Мексидола на печень при послеоперационном гипотиреозе // *Социально-политические и экономические аспекты развития современного общества: научные теории, российский и международный опыт : сб. науч. ст. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 11–12 марта 2022 г.)*. СПб. : Изд-во СПбГЭУ 2022. С. 31–34.
29. Коноплянко В. А., Клебанов Р. Д. Патофизиологические процессы при гипотиреозе в эксперименте // *Здоровье и окружающая среда*. 2015. Т. 2, № 25. С. 102–105.
30. Кулиббетов М. Т., Рашитов М. М., Саатов Т. С. Моделирование экспериментального гипотиреоза, обусловленного естественным хроническим дефицитом йода в питании // *Международный эндокринологический журнал*. 2009. Т. 2, № 20. С. 22–27.
31. Corriveau S., Blouin S., Raiche É. [et al.]. Levothyroxine treatment generates an abnormal uterine contractility patterns in an in vitro animal model // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2015. Vol. 2 (4). P. 144–149. doi: 10.1016/j.jcte.2014.09.005
32. Meng L., Rijntjes E., Swarts H. J. [et al.]. Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats // *Journal of Ovarian Research*. 2017. Vol. 10 (1). P. 19. doi: 10.1186/s13048-017-0314-7
33. Keum J., Ryu K. Y., Roh J. Radioactive Iodine-induced hypothyroidism interferes with the maturation of reproductive organs during puberty in immature female rats // *Toxicological Research*. 2022. Vol. 39 (1). P. 53–60. doi: 10.1007/s43188-022-00147-z

34. Yang J., Yi N., Zhang J. [et al.]. Generation and characterization of a hypothyroidism rat model with truncated thyroid stimulating hormone receptor // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8 (1). P. 4004. doi: 10.1038/s41598-018-22405-7
35. Zhang X., Malik B., Young C. [et al.] Maintaining the thyroid gland in mutant thyroglobulin-induced hypothyroidism requires thyroid cell proliferation that must continue in adulthood // *Journal of Biological Chemistry*. 2022. Vol. 298 (7). P. 102066. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102066
36. Тыхеев А. А., Жамсаранова С. Д., Томитова Е. А. Морфологический анализ щитовидной железы в условиях экспериментального гипотиреоза и коррекции // *Образование и наука : материалы национальной конференции, Улан-Удэ, 15–23 апреля 2019. Улан-Удэ : Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, 2019. С. 420–430. EDN: SCQBAR*
37. Горчакова О. В., Горчаков В. Н., Демченко Г. А. [и др.]. Морфологическая характеристика тканевого микрорайона щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39, № 4. С. 46–54. doi: 10.15372/SSMJ20190406
38. Смелова И. В., Головнева Е. С. Изучение морфофункциональных изменений фолликулов щитовидной железы крыс в норме и при гипотиреозе после воздействия среднеинтенсивного лазерного излучения // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2018. № 3. С. 67–74. doi: 10.24075/vrgmu.2018.028
39. Тыхеев А. А., Лыгденов Д. В., Сордонова Е. В. [и др.]. Влияние органических форм микроэлементов на морфологические изменения клеток щитовидной железы // *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2019. № 6 (147). С. 66–75.
40. Архипова Э. В., Дамдинова Г. Х. Влияние «Тиреотона» на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе // *Acta Biomedica Scientifica*. 2012. № 6 (88). С. 55–59.
41. Бильжанова Г. Ж., Чекуров И. В., Вишневская Т. Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс» // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2016. № 2 (58). С. 177–180.
42. Хачатрян Т. С. Эффекты сверхмалых доз холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина при субклиническом гипотиреозе у крыс // *Исследования в области естественных наук*. 2013. № 12. URL: <https://science.snauka.ru/2013/12/6417>
43. Кузнецов И. М., Мозеров С. А., Калашникова С. А. Особенности структурных изменений щитовидной железы у крыс при хронической эндогенной интоксикации в зависимости от уровня общей неспецифической реактивности организма // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 44–46.
44. Здор В. В., Маркелова Е. В. Состояние цитокинового профиля при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс Вистар // *Acta Biomedica Scientifica*. 2012. № 3 (2). С. 280–283.
45. Свиридонова М. А., Фадеев В. В., Ильин А. В. Циркадианная и индивидуальная вариабельность уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у лиц без нарушений функции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010. № 6 (1). С. 39–45.
46. Царева Ю. О., Соколов И. М., Аристарин М. А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1 (1). С. 1371. EDN: VIEXUD
47. Пронина Т. С., Шитов Л. А. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и щитовидной железы у взрослых собак и щенков // *Проблемы эндокринологии*. 2004. № 50 (6). С. 39–42.

48. Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г. Изменения функции щитовидной железы в течение дня у больных стабильной ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014. Т. 13, № 6 (80). С. 354–359. EDN: VHFZCJ
49. Созыкин А. А., Зернова А. Г. Влияние биологических ритмов на эндокринные железы человеческого организма // *Современные вопросы морфологии эндокринной системы : сб. материалов II межрегиональной науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых (Ростов-на-Дону, 22 ноября 2018 г.)*. Ростов н/Д., 2018. С. 164–170. EDN: YRQSFF
50. Скударнова И. М., Соболева Н. В., Мычка Н. В. Гормоны щитовидной железы. Кольцово : ЗАО «Вектор-Бест, 2006. 31 с.

### References

1. Abdulkhabirova F.M., Babarina M.B. Modern methods of diagnosis and treatment of hypothyroidism syndrome. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2014;12(7):42–47. (In Russ.)
2. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solov'eva I.V. Hypothyroidism: the current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2020;(7):92–103. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107
3. Kuznetsov E.V., Zhukova L.A., Pakhomova E.A. et al. Endocrine diseases as a medical and social problem of our time. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2017;(4):62–62. (In Russ.)
4. Nasvaliev Z.A.U., Zhurakulov M.Sh.U., Zhuraev Sh.B.U. et al. Hypotireosis. *Science and Education*. 2023;4(5):328–338. (In Russ.)
5. Tsanova I.A., Bulgakova S.V., Melikova A.V. et al. Hypothyroidism in the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2021;27(3-4):75–81. (In Russ.). doi: 10.26347/1607-2499202103-04075-081
6. Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian medical journal. Medical review*. 2022;6(9):509–515. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515
7. Korovkina E.V., Shklyayev A.E. Pathogenetic aspects of complex therapy of cognitive impairment in patients with primary hypothyroidism. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly = Bulletin of Kazan medical school*. 2019;(1):182–187. (In Russ.)
8. Styazhkina S.N., Akhmetshina G.Z., Ognev O.I. et al. Postoperative hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2016;(6):67–67. (In Russ.)
9. Erkenova L.D. Dynamics of morphofunctional changes in the adrenal glands of rats with experimental hypothyroidism. *Vestnik nauchnykh konferentsiy = Bulletin of scientific conferences*. 2020;(7-2):166–169. (In Russ.)
10. Glushakov R.I., Kozyrko E.V., Sobolev I.V. et al. Thyroid disease and the risk of developing non-thyroid pathology. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2017;98(1):77–84. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2017-77
11. Panfilova E.A., Isaeva M.P., Troshina E.A. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2020;(11):124–130. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130
12. Pripitnevich D.N. On the issue of analyzing the prevalence of hypothyroidism in patients with affective disorders. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied information aspects of medicine*. 2015;18(4):50–56. (In Russ.)
13. Shutova A.S., Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Yu. et al. Stress-induced endocrinopathies. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2021;21(1):98–106. (In Russ.)
14. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for

- the period 2009-2018. *Problemy endokrinologii = Issues of endocrinology*. 2021;67(2):10–19. (In Russ.). doi: 10.14341/probl12433
15. Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Subclinical hypothyroidism. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2017;95(2):118–122. (In Russ.). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-118-122
16. Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: modern principles of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2016;(3):79–81. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-79-81
17. Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. *RMZh = Russian medical journal*. 2013;21(12):664–666. (In Russ.)
18. Puzin D.A., Aristarkhov V.G., Aristarkhov R.V. et al. Using the low-intensity laser therapy in the treatment of subclinical hypothyroidism of various etiologies. *Lazernaya meditsina = Laser medicine*. 2017;21(1):11–14. (In Russ.)
19. Shestakova T.P. Subclinical hypothyroidism - a modern view of the problem. *RMZh = Russian medical journal*. 2016;24(1):6–8. (In Russ.)
20. Sergalieva M.U., Abdulkadyrova E.I., Yasenyavskaya A.L. Experimental models of thyroid pathology. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2020;15(1):98–107. (In Russ.). doi: 10.17021/2020.15.1.98.107
21. Chaulin A.M., Grigor'eva Yu.V., Suvorova G.N. et al. Experimental models of hypothyroidism. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological bulletin*. 2021;29(1):69–76. (In Russ.). doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(1):69-76
22. Dolomatov S.I., Novikov N.Yu., Kasich I.N. et al. Peculiarities of the renal response of hypothyroid white rats to a single administration of L-thyroxine. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2018;81(6):9–13. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-6-9-13
23. Kamilov F.Kh., Ganeev T.I., Kozlov V.N. et al. Selection of the method of administration and dose of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2018;(1):59–70. (In Russ.)
24. Lemza S.V., Khamaeva N.A., Toropova A.A. et al. “Tireoton” as a phytocorrector of brain mitochondrial dysfunction in experimental hypothyroidism. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal = Baikal medical journal*. 2015;133(2):112–115. (In Russ.)
25. Maksyutov R.R., Baymatov V.N., Ponomareva L.F. et al. Studying the thyroid status of rats during correction of disorders induced by experimental hypothyroidism. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal = Russian Veterinary Journal*. 2013;(3):36–39. (In Russ.)
26. Razakov B.Yu., Chartakov K. Experimental models of thyroid pathology. *Mirovaya nauka = World science*. 2024;(4):80–83. (In Russ.)
27. Botasheva V.S., Erkenova L.D., Kubanova A.B. et al. Morphological changes in the pancreas in postoperative hypothyroidism in an experiment. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2022;(12):34–37. (In Russ.). doi: 10.33667/2078-5631-2022-12-34-37
28. Kogotyzheva M.A., Erkenova L.D., Dolaev A.A. Protective effect of Mexidol on the liver in postoperative hypothyroidism. *Sotsial'no-politicheskie i ekonomicheskie aspekty razvitiya sovremennogo obshchestva: nauchnye teorii, rossiyskiy i mezhdunarodnyy opyt: sb. nauch. st. po itogam Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Sankt-Peterburg, 11–12 marta 2022 g.) = Socio-political and economic aspects of the development of modern society: scientific theories, Russian and international experience: proceedings of the International scientific and practical conference (Saint Petersburg, March 11-12, 2022)*. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGEU 2022:31–34. (In Russ.)
29. Konoplyanko V.A., Klebanov R.D. Pathophysiological processes in hypothyroidism in an experiment. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda = Health and environment*. 2015;2(25):102–105. (In Russ.)
30. Kulimbetov M.T., Rashitov M.M., Saatov T.S. Modeling experimental hypothyroidism caused by natural chronic iodine deficiency in the diet. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International journal of endocrinology*. 2009;2(20):22–27. (In Russ.)



31. Corriveau S., Blouin S., Raiche É. et al. Levothyroxine treatment generates an abnormal uterine contractility patterns in an in vitro animal model. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2015; 2(4):144–149. doi: 10.1016/j.jcte.2014.09.005
32. Meng L., Rijntjes E., Swarts H.J. et al. Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10(1):19. doi: 10.1186/s13048-017-0314-7
33. Keum J., Ryu K.Y., Roh J. Radioactive Iodine-induced hypothyroidism interferes with the maturation of reproductive organs during puberty in immature female rats. *Toxicological Research*. 2022;39(1):53–60. doi: 10.1007/s43188-022-00147-z
34. Yang J., Yi N., Zhang J. et al. Generation and characterization of a hypothyroidism rat model with truncated thyroid stimulating hormone receptor. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4004. doi: 10.1038/s41598-018-22405-7
35. Zhang X., Malik B., Young C. et al. Maintaining the thyroid gland in mutant thyroglobulin-induced hypothyroidism requires thyroid cell proliferation that must continue in adulthood. *Journal of Biological Chemistry*. 2022;298(7):102066. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102066
36. Tykheev A.A., Zhamsaranova S.D., Tomitova E.A. Morphological analysis of the thyroid gland in conditions of experimental hypothyroidism and correction. *Obrazovanie i nauka: materialy natsional'noy konferentsii, Ulan-Ude, 15–23 aprelya 2019 = Education and science: proceedings of the national conference, Ulan-Ude, April 15–23, 2019*. Ulan-Ude: Vostochno-Sibirskiy gosudarstvennyy universitet tekhnologiy i upravleniya, 2019:420–430. (In Russ.). EDN: SCQBAP
37. Gorchakova O.V., Gorchakov V.N., Demchenko G.A. et al. Morphological characteristics of the tissue microregion of the thyroid gland in experimental hypothyroidism. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian scientific medical journal*. 2019;39(4):46–54. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20190406
38. Smelova I.V., Golovneva E.S. Studying the morphofunctional changes in thyroid follicles in rats under normal conditions and with hypothyroidism after exposure to medium-intensity laser radiation. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2018;(3):67–74. (In Russ.). doi: 10.24075/vrgmu.2018.028
39. Tykheev A.A., Lygdenov D.V., Sordonova E.V. et al. The influence of organic forms of trace elements on morphological changes in thyroid cells. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Bulletin of Krasnoyarsk State Agrarian University*. 2019;(6):66–75. (In Russ.)
40. Arkhipova E.V., Damdinova G.Kh. The effect of “Tireoton” on the morphofunctional state of the thyroid gland in experimental hypothyroidism. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(6):55–59. (In Russ.)
41. Bil'zhanova G.Zh., Chekurov I.V., Vishnevskaya T.Ya. Morphofunctional profile of the thyroid gland of male Wistar rats in the framework of the experimental model “Hypothyroidism-stress”. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Proceedings of Orenburg State Agrarian University*. 2016;(2):177–180. (In Russ.)
42. Khachatryan T.S. Effects of ultra-low doses of the choline ester N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyrosine on subclinical hypothyroidism in rats. *Issledovaniya v oblasti estestvennykh nauk = Research in the natural sciences*. 2013;(12). (In Russ.). Available at: <https://science.snauka.ru/2013/12/6417>
43. Kuznetsov I.M., Mozerov S.A., Kalashnikova S.A. Features of structural changes in the thyroid gland in rats with chronic endogenous intoxication depending on the level of general nonspecific reactivity of the body. *Volgo-gradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*. 2009;(2):44–46. (In Russ.)
44. Zdor V.V., Markelova E.V. The state of the cytokine profile in experimental thyrotoxicosis in Wistar rats. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3):280–283. (In Russ.)

45. Sviridonova M.A., Fadeev V.V., Il'in A.V. Circadian and individual variability of TSH and thyroid hormone levels in individuals without thyroid dysfunction. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and experimental thyroidology*. 2010;(6):39–45. (In Russ.)
46. Tsareva Yu.O., Sokolov I.M., Aristarin M.A. Thyroid function and its biorhythmic changes in ischemic heart disease and atrial fibrillation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2015;(1):1371. (In Russ.). EDN: VIEXUD
47. Pronina T.S., Shitov L.A. Circadian rhythm of adrenal and thyroid hormones in adult dogs and puppies. *Problemy endokrinologii = Issues of endocrinology*. 2004;50(6):39–42. (In Russ.)
48. Tsareva Yu.O., Mayskova E.A., Fedotov E.A., Shvarts Yu.G. Changes in thyroid function during the day in patients with stable coronary heart disease with persistent atrial fibrillation. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Heart: journal for practicing physicians*. 2014;13(6):354–359. (In Russ.). EDN: VHFZCJ
49. Sozykin A.A., Zernova A.G. The influence of biological rhythms on the endocrine glands of the human body. *Sovremennye voprosy morfologii endokrinnoy sistemy: sb. materialov II mezhr regional'noy nauch.-prakt. konf. studentov, aspirantov i molodykh uchennykh (Rostov-na-Donu, 22 noyabrya 2018 g.) = Modern issues of the morphology of the endocrine system: proceedings of the 2<sup>nd</sup> interregional scientific and practical conference of students, postgraduate students and young scientists (Rostov-on-Don, November 22, 2018)*. Rostov-on-Don, 2018:164–170. (In Russ.). EDN: YRQSFF
50. Skudarnova I.M., Soboleva N.V., Mychka N.V. *Gormony shchitovidnoy zhelezy = Thyroid hormones*. Kol'tsovo: ZAO «Vektor-Best, 2006:31. (In Russ.)

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Никита Олегович Цыплихин**

ассистент кафедры морфологии,  
аспирант, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: cyplikhin@mail.ru

##### **Nikita O. Tsyplikhin**

Assistant of the sub-department  
of morphology, postgraduate student,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

##### **Мария Геннадьевна Федорова**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой морфологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

##### **Marija G. Fedorova**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of the sub-department  
of morphology, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

##### **Екатерина Валентиновна Комарова**

кандидат биологических наук, доцент,  
доцент кафедры морфологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

##### **Ekaterina V. Komarova**

Candidate of biological sciences,  
associate professor, associate professor  
of the sub-department of morphology,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Наталья Сергеевна Яковлева***

студентка, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет (Россия, г. Пенза,  
ул. Красная, 40)

E-mail: natali.yakovleva2002@yandex.ru

***Natal'ya S. Yakovleva***

Student, Medical Institute,  
Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

***Владислав Сергеевич Васильев***

старший преподаватель кафедры  
физиологии человека, аспирант,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: vsvasilyev@list.ru

***Vladislav S. Vasil'ev***

Senior lecturer of the sub-department  
of human physiology, postgraduate student,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 21.05.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 23.06.2025**

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

---

## PHYSIOPATHOLOGY

УДК 617-089.844:615.361:611.018  
doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-14

### Разработки биомедицинских технологий путем рационального использования биоресурсов Арктики

Н. А. Шутский<sup>1</sup>, С. Л. Кашутин<sup>2</sup>, Н. С. Феленко<sup>3</sup>,  
Е. Д. Кубасова<sup>4</sup>, Д. В. Мизгирев<sup>5</sup>, О. В. Калмин<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>1</sup>Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М. В. Ломоносова, Архангельск, Россия

<sup>6</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>1</sup>nikitashutskij@rambler.ru, <sup>2</sup>sergeycash@yandex.ru, <sup>3</sup>nikolaifelenko@yandex.ru,

<sup>4</sup>lapkino2001@mail.ru, <sup>5</sup>denimsur@rambler.ru, <sup>6</sup>ovkalmin@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Перед современным мясным производством остро стоит проблема рационального использования побочных продуктов и отходов, объем которых составляет до 40 %. В этих условиях крайне необходимо развивать комплексную переработку побочного сырья для производства пищевых продуктов, медицинских препаратов, кормовых и технических товаров, что позволит повысить экономическую эффективность отрасли и обеспечить продовольственную и фармацевтическую безопасность страны. В связи с колоссальной потребностью военно-полевой и гражданской медицины в новых материалах побочные непищевые продукты мясного производства могут стать перспективным источником биополимеров, выделение которых позволит создать новые композиции с заданными свойствами для различных прикладных направлений. Цель исследования – разработка новых подходов рационального использования биоресурсов Арктического региона для получения материалов на основе полимерных белков соединительной ткани северного оленя. *Материалы и методы.* В качестве исходного сырья были использованы побочные продукты разведения северных оленей – шкура и аорта. Предложены новые технологии получения биоматериала на основе коллагена и биоматериала на основе эластина. Анализ целевых продуктов проводили гистологическим методом со специфичными красителями к компонентам соединительной ткани и посредством сканирующей электронной микроскопии. *Результаты.* Получены биоматериалы на основе коллагена и эластина с сохраненными природными структурами. Гистологическое исследование и сканирующая электронная микроскопия полученных материалов показали отсутствие основных антигенных компонентов – клеточных элементов и межтканевого вещества. *Вывод.* Новые разработки по полной переработке побочных продуктов мясного производства с целью получения материалов на основе белков животного происхождения могут внести большой вклад не только в экономический сектор, но и оказать существенное влияние на развитие медицины. Предложенные технологии позволяют по-

---

© Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Феленко Н. С., Кубасова Е. Д., Мизгирев Д. В., Калмин О. В., 2025.  
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

лучить биоматериалы на основе коллагена и эластина со сниженными антигенными свойствами, применение которых нацелено на ускорение репаративных процессов.

**Ключевые слова:** биоресурсы, Арктический регион, коллаген, эластин, шкура и аорта северного оленя

**Финансирование:** научное исследование проведено в рамках государственного задания № 124022800143-5.

**Для цитирования:** Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Феленко Н. С., Кубасова Е. Д., Мизгирев Д. В., Калмин О. В. Разработки биомедицинских технологий путем рационального использования биоресурсов Арктики // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 156–169. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-14

## Development of biomedical technologies through the rational use of arctic bioresources

N.A. Shutskiy<sup>1</sup>, S.L. Kashutin<sup>2</sup>, N.S. Felenko<sup>3</sup>,  
E.D. Kubasova<sup>4</sup>, D.V. Mizgirev<sup>5</sup>, O.V. Kalmin<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>1</sup>Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

<sup>6</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>1</sup>nikitashutskijj@rambler.ru, <sup>2</sup>sergeycash@yandex.ru, <sup>3</sup>nikolaifelenko@yandex.ru,

<sup>4</sup>lapkino2001@mail.ru, <sup>5</sup>denimsur@rambler.ru, <sup>6</sup>ovkalmin@gmail.com

**Abstract. Background.** Modern meat production is faced with an acute problem of rational use of by-products and waste, the volume of which is up to 40 %. In these conditions, it is extremely necessary to develop complex processing of by-products for the production of food, medicines, feed and technical goods, which will increase the economic efficiency of the industry and ensure the food and pharmaceutical security of the country. Based on the enormous need for new materials in military field and civilian medicine, non-food by-products of meat production are promising sources of biopolymers, the isolation of which will allow the creation of new compositions with desired properties for various applications. The purpose of the study is to develop new approaches to the rational use of biological resources of the Arctic region for the production of materials based on polymer proteins of the connective tissue of reindeer. **Material and methods.** Development of new approaches to the rational use of bioresources of the Arctic region to obtain materials based on polymeric proteins of reindeer connective tissue. **Results.** Biomaterials based on collagen and elastin with preserved natural structures were obtained. Histological examination and scanning electron microscopy of the obtained materials showed the absence of any cellular elements and interstitial substance. **Conclusion.** New developments in the complete processing of by-products of meat production in order to obtain materials based on animal proteins can make a great contribution not only to the economic sector, but also have a significant impact on the development of medicine. The technologies proposed in this work make it possible to obtain biomaterials based on collagen and elastin with reduced antigenic properties, the use of which is aimed at accelerating reparative processes.

**Keywords:** bioresources, Arctic region, collagen, elastin, reindeer skin and aorta

**Financing:** the work was performed within a state assignment No. 124022800143-5.

**For citation:** Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Felenko N.S., Kubasova E.D., Mizgirev D.V., Kalmin O.V. Development of biomedical technologies through the rational use of arctic bioresources. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):156–169. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-14

## Введение

В современном мясном производстве многих регионов, включая Урал, Дальний Восток и Арктическую зону, остро стоит проблема рационального использования побочных продуктов и отходов, объем которых составляет до 40 % от общего объема производства [1]. К ним относят шкуры, кости, кровь, рога, внутренние органы, сосуды и др. [2, 3]. Несмотря на высокую ценность этих ресурсов как вторичного источника животного белка, их эффективное использование остается на низком уровне [4]. В России фактически собирается не более 30 % от потенциально возможного объема побочного сырья [5].

Особенно тревожной является ситуация с эндокринно-ферментным сырьем: показатели сбора этого материала критически низкие. Например, сбор поджелудочной железы коров составляет всего 1,8 % от нормативного значения, а задней доли гипофиза – менее 1 % [6]. В результате страна вынуждена импортировать важные фармацевтические компоненты, такие как инсулин, который сейчас производится исключительно из зарубежного сырья.

В этих условиях крайне необходимо развивать комплексную переработку побочного сырья для производства пищевых продуктов, медицинских препаратов, кормовых и технических товаров, что позволит не только повысить экономическую эффективность отрасли, но и обеспечить продовольственную и фармацевтическую независимость страны.

Основными направлениями утилизации побочных продуктов и отходов долгое время считались компостирование, термические методы и переработка на корм [7]. Впоследствии во многих странах были разработаны специальные программы государственного уровня, нацеленные на снижение негативного влияния продуктов разложения (метан, углекислый газ и др.) на окружающую среду [8].

Позднее начали появляться производства, использующие побочные продукты скотоводства в промышленных целях. Так, например, шкуры начали использовать на кожевенных, обувных и меховых предприятиях [9, 10]. При этом главным критерием является сохранение целостности шкуры.

Другим примером может послужить технология получения биогаза и альтернативных источников энергии в виде брикетов из биоугля при пиролизе. М. I. Said в своем обзоре [3] выделил ряд преимуществ получаемых брикетов:

- безопасность для здоровья человека, поскольку не содержат дыма, сажи, неприятного запаха, серы и азота;
- сниженная стоимость производства, высокая тепловая энергия и снижение загрязнения окружающей среды по сравнению с керосином или древесным углем.

С биомедицинской точки зрения, а также на основании колоссальной потребности в новых материалах военно-полевой и гражданской медицины, побочные непищевые продукты мясного производства (шкура, кости, сосуды, внутренние органы) являются потенциальными источниками биополимеров [11–14], выделение которых позволит создать новые материалы с заданными свойствами для различных отраслей, включая регенеративную медицину.

Цель настоящего исследования – разработка новых подходов рационального использования биоресурсов Арктического региона для получения материалов на основе полимерных белков соединительной ткани северного оленя.

### Материалы и методы

В качестве арктических биоресурсов в работе использовали возобновляемые побочные продукты разведения северных оленей (на базе СПК КО-ОПХОЗ «ЕРВ», п. Красное, Ненецкий автономный округ) – шкуры (коллагенсодержащий источник) и аорты (эластинсодержащий источник).

#### *Технология получения биоматериала на основе коллагена*

*Этап первый.* Предварительную очистку от поверхностного слоя жира, мышц и части дермы пресно-сухой шкуры северного оленя массой 2 кг проводили путем мездрения тупым ножом. Обезволашивание (удаление волосяного покрова со шкуры) осуществляли заранее подготовленной смесью (табл. 1), которую равномерно наносили с бахтармянной стороны намазным способом. Покрытую смесью растворов шкуру выдерживали в течение 40 мин при комнатной температуре, после чего удаляли волосяной покров и промывали водой.

Таблица 1  
Состав смеси для обезволашивания шкуры северного оленя

Компонент	Концентрация раствора (суспензии), %	Содержание, относительно массы шкуры, %
Гидроксид калия (KOH)	9	2,0
Сульфид натрия (Na <sub>2</sub> S)	9	1,0
Гидроксида кальция (Ca(OH) <sub>2</sub> )	9	1,6

*Этап второй.* Пикелевание шкуры проводили путем полного погружения обезволащенной шкуры и выдерживания в течение 48 ч в уксусно-солевом растворе, состоящем из 3 % раствора уксусной кислоты и хлорида натрия, масса которого равна массе шкуры.

*Этап третий.* По истечении времени шкуру промывали в течение 10 мин водой с растворенным в ней синтетическим моющим средством в соотношении 1 часть синтетического моющего средства на 200 частей воды с целью нейтрализации кислоты. В качестве синтетического моющего средства использовали стиральный порошок, содержащий в составе менее 5 % неионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ), 5–15 % анионных ПАВ, поликарбоксилаты и фосфонаты. Затем шкуру промывали водопроводной водой в течение 20 мин и высушивали в течение 3 суток на воздухе.

*Этап четвертый.* Обработку коллагенсодержащего сырья осуществляли в 20 % растворе лаурилсульфата натрия в шейкер-инкубаторе в течение 48 ч при температуре 37 °С и 150 об/мин. После этого материал промывали водой до тех пор, пока промывные воды не перестали мылиться и образовывать пену при взбалтывании.

*Этап пятый.* После глубокой заморозки при  $-80^{\circ}\text{C}$  полученный биоматериал подвергали лиофильному высушиванию с использованием сушилки FreeZone 2,0 (Labconco, США) при  $-40^{\circ}\text{C}$  и 0,040 мбар.

### ***Технология получения биоматериала на основе эластина***

*Этап первый.* Предварительную очистку аорты от крови и сгустков проводили путем скобления тупым ножом и промывки водопроводной водой. Далее аорту разрезали на фрагменты для увеличения площади реагирующей поверхности материала.

*Этап второй.* Полученные фрагменты материала обрабатывали 70 % этанолом в течение 4 ч в термостате при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ .

*Этап третий.* Материал обрабатывали 96 % этанолом в течение 4 ч в термостате при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ .

*Этап четвертый.* Удаление коллагеновых волокон из структуры аорты проводили ферментативно с помощью бактериальной коллагеназы II типа (расход – 0,05 мг фермента на 1 г субстрата, активность – 230 ед./мг, ПанЭко, Россия). Данный процесс осуществляли в термостатируемой ячейке шейкер-инкубатора в течение 2 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  и перемешивании со скоростью 250 об/мин. Поддержание pH среды осуществляли с использованием 1М фосфатного буферного раствора с  $\text{pH} = 6,86$ . Далее проводили промывку образца от низкомолекулярных продуктов ферментативного гидролиза (пептидов и свободных аминокислот) дистиллированной водой в центрифуге 5804R (Eppendorf, Германия) при 3400 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре. Цикл промывки повторяли 3 раза.

*Этап пятый.* Материал выдерживали в шейкер-инкубаторе в 20 % растворе лаурилсульфата натрия течение 20 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  и 250 об/мин с целью децеллюляризации, после чего осуществляли промывку в дистиллированной воде в центрифуге при 3400 об/мин в течение 5 мин. Цикл промывки повторяли 5 раз.

*Этап шестой.* После глубокой заморозки полученного биоматериала на основе эластина при  $-80^{\circ}\text{C}$  образцы подвергали лиофильному высушиванию с использованием сушилки FreeZone 2,0 (Labconco, США) при  $-40^{\circ}\text{C}$  и 0,040 мбар.

### ***Гистологическое исследование***

После совершенных этапов обработки проводили гистологическое исследование полученных биоматериалов. Образцы фиксировали в 10 % растворе формалина в течение 5 дней, после чего осуществляли стандартную гистологическую проводку, получали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали рядом красителей (табл. 2).

### ***Сканирующая электронная микроскопия***

Фрагменты материала до и после обработки детергентом анализировали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием Zeiss Sigma VP (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) при ускоряющем напряжении 10 кВ, детектор SE2, апертура 7,5 мкм. Напылительную установку Q150T (Quorum Technologies Ltd, Великобритания) использовали для уве-



личения контрастности изображения образцов с помощью нанесения золотопалладиевого покрытия толщиной 5 нм в соотношении 80 : 20.

Таблица 2

## Применяемые методы окрашивания гистологических срезов

Метод	Красящие агенты	Результат окраски
Окраска гематоксилин-эозином	Эозин – спиртовой кислый краситель	Окраска эозинофильных (оксифильных) структур (цитоплазма и гранулы клеток, межклеточное вещество) красно-розовым цветом
Окраска гематоксилин-орсеином	Гематоксилин – основной краситель	Окраска базофильных клеточных структур (ядер и гранул) ярко-синим цветом
	Орсеин – нейтральный краситель с содержанием основных и кислых красящих компонентов	Окраска эластических волокон в темно-красный цвет
Окраска по методу Ван-Гизона	Кислый фуксин	Окраска коллагеновых волокон в ярко-красный цвет
	Пикриновая кислота	Окраска элементов соединительной ткани, не содержащих коллаген, приобретают желтый оттенок, в то время как клеточные ядра окрашиваются в черный цвет

## Результаты

**Биоматериал на основе коллагена.** Анализ гистологических срезов биоматериала на основе коллагена, полученного по предложенной технологии и окрашенного гематоксилин-эозином, показал отсутствие эпидермиса, клеточных элементов дермы и производных кожи – волосных фолликулов, сальных желез, что наблюдалось в исходном сырье (рис. 1,*а,б*).

При окрашивании по методу Ван-Гизона, который является специфичным для изучения соединительной ткани, выявлено, что коллагеновые волокна сохраняются, а структура материала перфорированная вследствие вымывания межклеточного вещества (рис. 1,*в,г*). Полученные гистологические результаты подтверждены методом сканирующей электронной микроскопии (рис. 1,*д,е*).

**Биоматериал на основе эластина.** Гистологическое исследование исходного сырья показало типичную структуру аорты. В структуре отчетливо наблюдаются ядра поверхностного однослойного плоского эпителия сосудов с подлежащей соединительнотканной зоной (рис. 2,*а,в*). Далее расположен средний слой, представленный преимущественно окончатными эластическими мембранами и базофильными ядрами клеток.

Анализ биоматериала на основе эластина, окрашенного с использованием гематоксилин-орсеина, подтверждал отсутствие клеточных элементов в полученном образце (рис. 2,*б,г*). Перфорированная структура гистологического препарата свидетельствовала об удалении межклеточного вещества фрагмента аорты. Подтверждала отсутствие клеточных элементов и ровная поверхность на фотоснимках, полученных методом сканирующей электрон-

ной микроскопии на обработанном биоматериале по сравнению с исходным образцом (рис. 2, *д, е*).

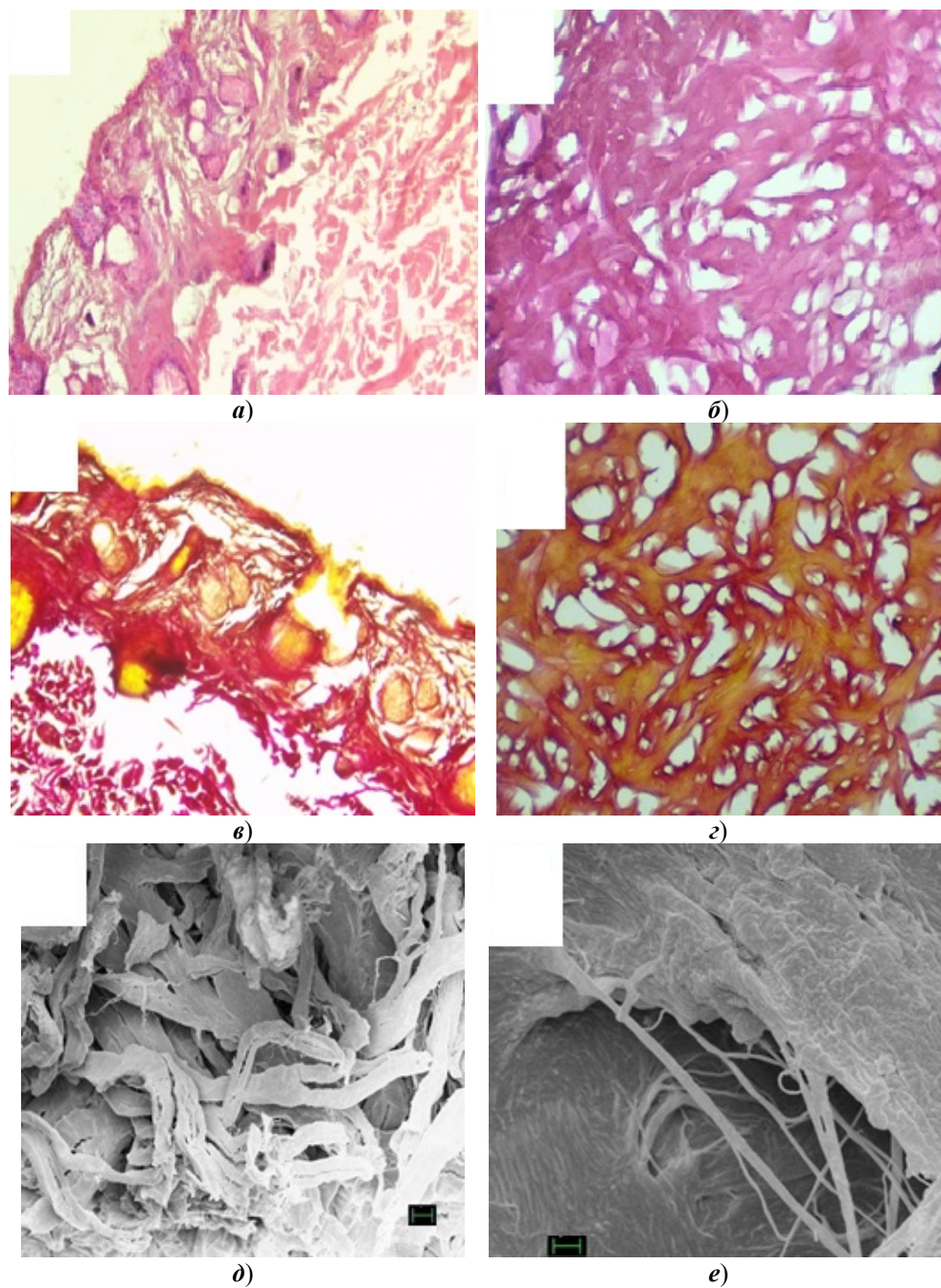


Рис. 1. Микрофотографии исходного коллагенсодержащего сырья и полученного биоматериала на основе коллагена: гистологическая окраска гематоксилин-эозином до (*а*) и после обработки (*б*) (об. 40, ок. 10); гистологическая окраска по методу Ван-Гизона до (*в*) и после обработки (*г*) (об. 40, ок. 10); сканирующая электронная микроскопия до (*д*) и после обработки (*е*), масштабная линейка – 20 мкм

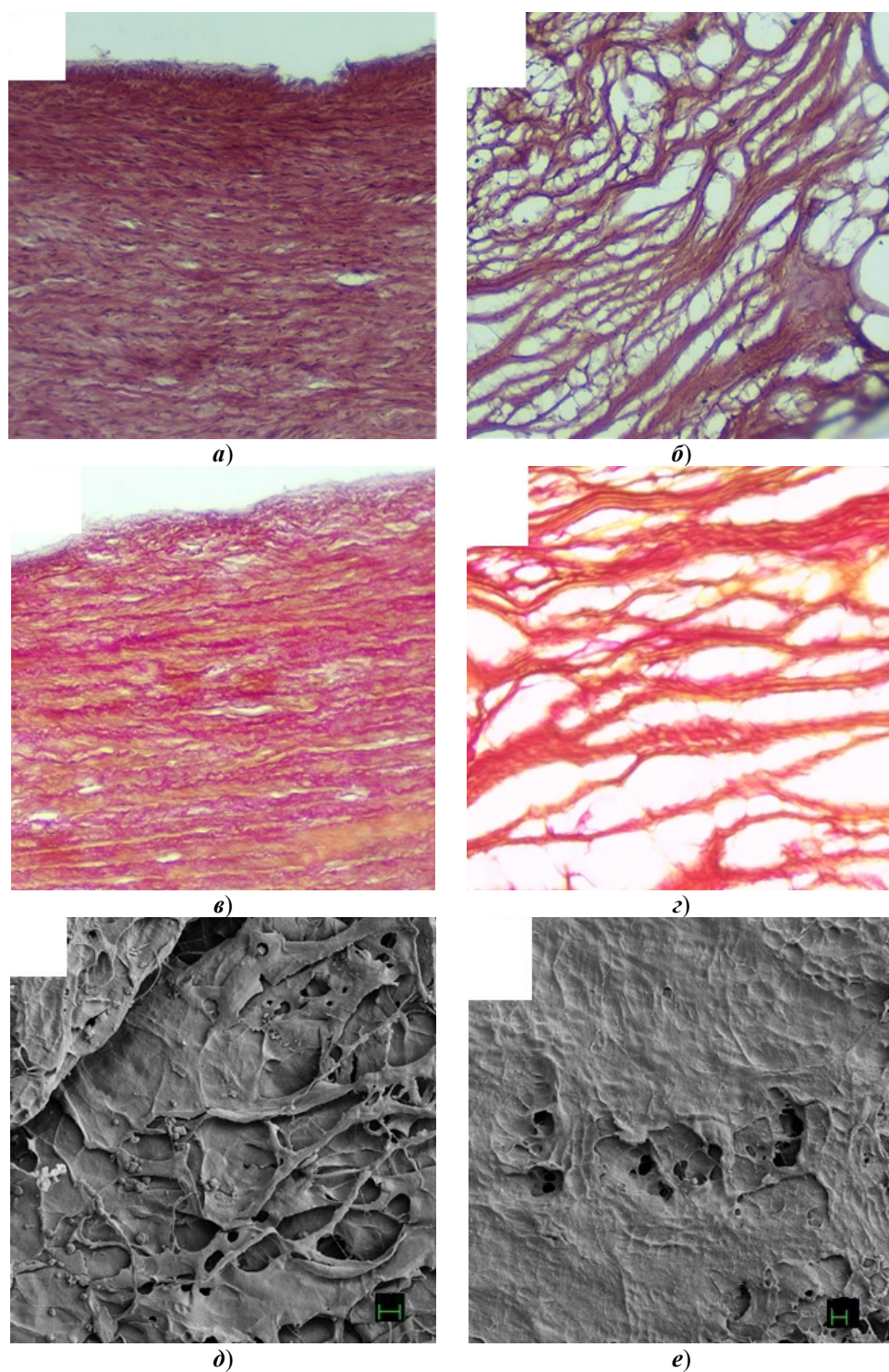


Рис. 2. Микрофотографии исходного эластинсодержащего сырья и полученного биоматериала на основе эластина: гистологическая окраска гематоксилин-орсеином до (а) и после обработки (б) (ув.  $\times 400$ ); гистологическая окраска по методу Ван-Гизона до (в) и после обработки (з) (ув.  $\times 400$ ); сканирующая электронная микроскопия до (д) и после обработки (е), масштабная линейка – 20 мкм



### Обсуждение

**Биоматериал на основе коллагена.** Шкура представляет собой сложную структуру, состоящую из волосистого покрова и трех основных слоев: эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки. Эпидермис является поверхностным слоем, состоящим в основном из клеток кератина, расположенных непосредственно под волосным покровом. Толщина эпидермиса составляет всего 1–5 % от толщины шкуры. Основным слоем шкуры является дерма, которая имеет волокнистую структуру и состоит из пучков коллагена, эластина и ретикулина, причем основную массу составляют коллагеновые волокна. Пучки переплетены между собой в разных направлениях, что обеспечивает дерме высокую прочность на разрыв. Шерсть преимущественно состоит из кератина – соединительного белка, который, в свою очередь, содержит большое количество цистина, определяющего химико-физические свойства молекулы. Наличие внутрицепочных и межцепочных поперечных дисульфидных связей обеспечивает кератину устойчивость к растворам щелочей, слабым кислотам, органическим растворителям и некоторым ферментам, переваривающим белки [15, 16].

Применение сульфида натрия в разработанной технологии основано на его способности разрушать дисульфидные связи цистина в щелочной среде, что приводит к растворению белка [17, 18]. В результате нарушаются контакты кератиноцитов, образованных по типу десмосом, а также контакты эпидермиса с дермой, образованные по типу полудесмосом. Утрачивается связь волосных фолликулов с эпидермисом и дермой, что способствует легкому удалению волос вместе с волосными фолликулами. Также при щелочной обработке коллагеновые волокна разрыхляются, а часть жиров омыляется и эмульгируется вместе с неколлагеновыми белками.

На втором этапе производили пикелевание полученного сырья 3 % раствором уксусной кислоты и хлоридом натрия с целью обезвоживания и разрыхления материала, а также создания слабокислой среды, препятствующей развитию и размножению гнилостных бактерий и последующей аммонификации.

Обработка детергентом полученного сырья направлена на достижение полной децеллюляризации и удаление межуточного вещества. Известно, что клеточные структуры содержат белки, ДНК и РНК, которые наряду с полисахаридами межуточного вещества обладают иммуногенными свойствами, а следовательно, способны вызывать острые и хронические реакции отторжения. Применение детергента основано на том факте, что клеточные и ядерные мембраны устроены по типу липидного бислоя [19, 20]. Лаурилсульфат натрия является сильным анионным поверхностно-активным веществом, образующим мицеллы при растворении в воде. Мицеллы связываются своими гидрофобными концами с гидрофобными участками на поверхности мембранных белков и вытесняют липиды, что приводит к разрушению плазмолеммы. Кроме того, благодаря детергенту из коллагеновых волокон удаляются углеводные компоненты, такие как гликозаминогликаны и протеогликаны.

Лиофильное высушивание, основанное на удалении кристаллов воды, минуя жидкую фазу, позволяет сохранить нативную структуру коллагеновых волокон и дополнительно снизить антигенные свойства продукта.

**Биоматериал на основе эластина.** Аорта является крупной артерией эластического типа, состоит из внутреннего, среднего и наружного слоев. Слой *intima* состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, тонкой базальной мембраны и субэндотелиального слоя коллагеновых волокон. Самым прочным и эластичным является слой *media*, содержащий преимущественно эластические волокна, а также коллаген и гладкомышечные клетки. Слой *adventitia* состоит из рыхлой соединительной ткани с большим количеством коллагеновых волокон [21]. В настоящее время после забоя крупного рогатого скота аорты используют для получения кормов животного происхождения или применяют в качестве функционального мясного ингредиента благодаря наличию биологически активных веществ [22].

Механическая обработка заключалась в удалении внутреннего и наружного слоев аорты. Обработка спиртами на втором и третьем этапах проводилась с целью удаления влаги и денатурации части клеточных белков для разрыхления, что повышает эффективность последующей обработки препарата, а также для предотвращения размножения гнилостных бактерий в сырье и последующей аммонификации препарата.

Применение коллагеназы II типа до детергентной обработки направлено на ферментативный гидролиз коллагена во внеклеточном матриксе до растворимых форм.

Обработка детергентами полученного эластиносодержащего сырья и лиофильное высушивание осуществлялись для достижения децеллюляризации, элиминации межуточного вещества и сохранения эластических волокон в нативной форме по аналогии с технологией по получению биоматериала на основе коллагена.

### Заключение

Новые разработки по полной переработке побочных продуктов мясного производства с целью получения материалов на основе белков животного происхождения потенциально могут внести большой вклад не только в экономический сектор экономики, но и принести пользу в области медицины. Предложенные в настоящей работе технологии позволяют получить биоматериалы на основе коллагена и на основе эластина со сниженными антигенными свойствами. Возможность использования полученных биоматериалов не ограничивается непосредственным применением в качестве ксенотрансплантатов с целью ускорения репаративных процессов после повреждений органов и тканей. Кроме того, они могут являться основой для последующих разработок по получению многокомпонентных систем с заданными свойствами.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Н. А. Шутский, С. Л. Кашутин – разработка идеи исследования, сбор и анализ данных, написание и утверждение текста статьи, Н. С. Феленко, Е. Д. Кубасова, – анализ данных и написание текста статьи; Д. В. Мизгирев – написание и утверждение текста статьи.

### Список литературы

1. Патшина М. В., Ворошилин Р. А., Осинцев А. М. Анализ мирового рынка биоматериалов с целью определения потенциальных возможностей сырья животного происхождения // *Техника и технология пищевых производств*. 2021. Т. 51, № 2. С. 270–289. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
2. Sayeed R., Tiwari P. Wealth from meat industry by-products and waste: a review // *Sustainable Food Waste Management: Concepts and Innovations*. 2020. P. 191–208. doi: 10.1007/978-981-15-8967-6\_11
3. Said M. I. Characteristics of by-product and animal waste: A review // *Large Animal Review*. 2019. Vol. 25, № 6. P. 243–250.
4. Piercy E., Verstraete W., Ellis P. R. [et al.]. A sustainable waste-to-protein system to maximise waste resource utilisation for developing food-and feed-grade protein solutions // *Green Chemistry*. 2023. Vol. 25 (3). P. 808–832. doi: 10.1039/D2GC03095K
5. Шалавина Е. В., Васильев Э. В. Повышение экологической безопасности путем разработки технологического регламента переработки и использования побочной продукции животноводства // *АгроЭкоИнженерия*. 2023. № 1 (114). С. 141–154. doi: 10.24412/2713-2641-2023-1114-141-154
6. Семенова А. Технологии глубокой переработки как стратегия импортозамещения // *Мясная сфера*. 2016. № 1. С. 48–49.
7. Patshina M. V., Voroshilin R. A., Osintsev A. M. Global biomaterials market: potential opportunities for raw materials of animal origin // *Food processing: techniques and technology*. 2021. Vol. 51, № 2. P. 270–289. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
8. Петрунина И. В., Горбунова Н. А. Системные меры по снижению выбросов парниковых газов в животноводческих хозяйствах // *Пищевые Системы*. 2022. Т. 5, № 3. С. 202–211. doi: 10.21323/2618-9771-2022-5-3-202-211
9. Борисова О. В. Инновационные стратегии развития кожевенной промышленности Алтайского края на базе местного сельскохозяйственного сырья // *Вестник алтайской науки*. 2012. № 3-2. С. 89–93.
10. Planthoin D. K. Animal ethics and welfare in the fashion and lifestyle industries // *Green Fashion*. 2016. Vol. 2. P. 49–122. doi: 10.1007/978-981-10-0245-8\_3
11. Bayón B., Berti I. R., Gagnetten A. M. [et al.]. Biopolymers from wastes to high-value products in biomedicine // *Waste to wealth*. 2018. P. 1–44. doi: 10.1007/978-981-10-7431-8\_1
12. Wankhade V. Animal-derived biopolymers in food and biomedical technology // *Biopolymer-based formulations*. 2020. P. 139–152. doi: 10.1016/B978-0-12-816897-4.00006-0
13. Bugarčić M., Jovanović A., Petrović J. [et al.]. Advances in biopolymer production and applications: a comprehensive review of key biomaterials // *Metallurgical and Materials Data*. 2024. Vol. 2 (3). P. 81–98. doi: 10.56801/MMD37
14. Uranga J., Zarandona I., Andonegi M. [et al.]. Biopolymers derived from marine sources for food packaging applications // *Sustainable food packaging technology*. 2021. P. 35–56. doi: 10.1002/9783527820078.ch2
15. Shavandi A., Silva T. H., Bekhit A. A. [et al.]. Keratin: dissolution, extraction and biomedical application // *Biomater. Sci.* 2017. Vol. 5. P. 1699–1735. doi: 10.1039/C7BM00411G
16. Pourjavaheri F., Ostovar Pour S., Jones O. A. H. [et al.]. Extraction of keratin from waste chicken feathers using sodium sulfide and L-cysteine // *Process Biochem*. 2019. Vol. 82. P. 205–214. doi: 10.1016/j.procbio.2019.04.010
17. Poole A. J., Lyons R. E., Church J. S. Dissolving feather keratin using sodium sulfide for bio-polymer applications // *J Polym Environ*. 2011. Vol. 19. P. 995–1004. doi: 10.1007/s10924-011-0365-6
18. Goudarzi G., Dadashian F., Vatanara A. [et al.]. Straightforward and highly efficient feather keratin extraction by systematic optimization of sodium sulfide treatment pro-

- cess // Journal of Textiles and Polymers. 2023. Vol. 11, № 1. P. 57–67. doi: 10.48302/jtp.2023.409717.1268Singer
19. Singer S. J., Nicolson G. L. The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes // Science. 1972. Vol. 175. P. 720–731. doi: 10.1126/science.175.4023.720
  20. Franke W. W., Scheer U., Krohne G., Jarasch E. D. The nuclear envelope and the architecture of the nuclear periphery // J Cell Biol. 1981. Vol. 91, № 3. P. 39–50. doi: 10.1083/jcb.91.3.39s
  21. Walawalkar S., Almelkar S. Fabrication of aortic bioprosthesis by decellularization, fibrin glue coating and re-endothelialization: a cell scaffold approach // Prog Biomater. 2019. Vol. 8, № 3. P. 197–210. doi: 10.1007/s40204-019-00122-2
  22. Chernukha I., Kotenkova E., Derbeneva S. [et al.]. Bioactive compounds of porcine hearts and aortas may improve cardiovascular disorders in humans // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. Vol. 18, № 14. P. 7330. doi: 10.3390/ijerph18147330

## References

1. Patshina M.V., Voroshilin R.A., Osintsev A.M. Analysis of the global biomaterials market to determine the potential of animal-based raw materials. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Equipment and technology for food production*. 2021;51(2):270–289. (In Russ.). doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
2. Sayeed R., Tiwari P. Wealth from meat industry by-products and waste: a review. *Sustainable Food Waste Management: Concepts and Innovations*. 2020:191–208. doi: 10.1007/978-981-15-8967-6\_11
3. Said M.I. Characteristics of by-product and animal waste: a review. *Large Animal Review*. 2019;25(6):243–250.
4. Piercy E., Verstraete W., Ellis P.R. et al. A sustainable waste-to-protein system to maximise waste resource utilisation for developing food-and feed-grade protein solutions. *Green Chemistry*. 2023;25(3):808–832. doi: 10.1039/D2GC03095K
5. Shalavina E.V., Vasil'ev E.V. Improving environmental safety by developing technological regulations for the processing and use of livestock by-products. *AgroEkoInzheneriya = AgroEcoEngineering*. 2023;(1):141–154. (In Russ.). doi: 10.24412/2713-2641-2023-1114-141-154
6. Semenova A. Deep processing technologies as an import substitution strategy. *Myasnaya sfera = Meat sphere*. 2016;(1):48–49. (In Russ.)
7. Patshina M.V., Voroshilin R.A., Osintsev A.M. Global biomaterials market: potential opportunities for raw materials of animal origin. *Food processing: techniques and technology*. 2021;51(2):270–289. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
8. Petrunina I.V., Gorbunova N.A. Systematic measures to reduce greenhouse gas emissions in livestock farms. *Pishchevye Sistemy = Food systems*. 2022;5(3):202–211. (In Russ.). doi: 10.21323/2618-9771-2022-5-3-202-211
9. Borisova O.V. Innovative strategies for the development of the leather industry in the Altai Territory using local agricultural raw materials. *Vestnik altayskoy nauki = Bulletin of Altai science*. 2012;(3-2):89–93. (In Russ.)
10. Planthoin D.K. Animal ethics and welfare in the fashion and lifestyle industries. *Green Fashion*. 2016;2:49–122. doi: 10.1007/978-981-10-0245-8\_3
11. Bayón B., Berti I.R., Gagneten A.M. et al. Biopolymers from wastes to high-value products in biomedicine. *Waste to wealth*. 2018:1–44. doi: 10.1007/978-981-10-7431-8\_1
12. Wankhade V. Animal-derived biopolymers in food and biomedical technology. *Biopolymer-based formulations*. 2020:139–152. doi: 10.1016/B978-0-12-816897-4.00006-0
13. Bugarčić M., Jovanović A., Petrović J. et al. Advances in biopolymer production and applications: a comprehensive review of key biomaterials. *Metallurgical and Materials Data*. 2024;2(3):81–98. doi: 10.56801/MMD37

14. Uranga J., Zarandona I., Andonegi M. et al. Biopolymers derived from marine sources for food packaging applications. *Sustainable food packaging technology*. 2021;35–56. doi: 10.1002/9783527820078.ch2
15. Shavandi A., Silva T.H., Bekhit A.A. et al. Keratin: dissolution, extraction and biomedical application. *Biomater. Sci.* 2017;5:1699–1735. doi: 10.1039/C7BM00411G
16. Pourjavaheri F., Ostovar Pour S., Jones O.A.H. et al. Extraction of keratin from waste chicken feathers using sodium sulfide and L-cysteine. *Process Biochem.* 2019;82:205–214. doi: 10.1016/j.procbio.2019.04.010
17. Poole A.J., Lyons R.E., Church J.S. Dissolving feather keratin using sodium sulfide for bio-polymer applications. *J Polym Environ.* 2011;19:995–1004. doi: 10.1007/s10924-011-0365-6
18. Goudarzi G., Dadashian F., Vatanara A. et al. Straightforward and highly efficient feather keratin extraction by systematic optimization of sodium sulfide treatment process. *Journal of Textiles and Polymers.* 2023;11(1):57–67. doi: 10.48302/jtp.2023.409717.1268Singer
19. Singer S.J., Nicolson G.L. The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes. *Science.* 1972;175:720–731. doi: 10.1126/science.175.4023.720
20. Franke W.W., Scheer U., Krohne G., Jarasch E.D. The nuclear envelope and the architecture of the nuclear periphery. *J Cell Biol.* 1981;91(3):39–50. doi: 10.1083/jcb.91.3.39s
21. Walawalkar S., Almelkar S. Fabrication of aortic bioprosthesis by decellularization, fibrin glue coating and re-endothelialization: a cell scaffold approach. *Prog Biomater.* 2019;8(3):197–210. doi: 10.1007/s40204-019-00122-2
22. Chernukha I., Kotenkova E., Derbeneva S. et al. Bioactive compounds of porcine hearts and aortas may improve cardiovascular disorders in humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(14):7330. doi: 10.3390/ijerph18147330

#### Информация об авторах / Information about the authors

##### **Никита Алексеевич Шутский**

кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51); доцент кафедры биологии, экологии и биотехнологии, Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17)

E-mail: nikitashutskij@rambler.ru

##### **Сергей Леонидович Кашутин**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Северный государственный медицинский университет (Россия, г. Архангельск, пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: sergeycash@yandex.ru

##### **Nikita A. Shutskiy**

Candidate of biological sciences, associate professor of the sub-department of histology, cytology and embryology, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia); associate professor of the sub-department of biology, ecology, and biotechnology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov (17 Severnoy Dviny embankment, Arkhangelsk, Russia)

##### **Sergey L. Kashutin**

Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of skin and venereal diseases, Northern State Medical University (51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)



***Николай Сергеевич Феленко***

ассистент кафедры хирургии, Северный  
государственный медицинский  
университет (Россия, г. Архангельск,  
пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

***Nikolay S. Felenko***

Assistant of the sub-department of surgery,  
Northern State Medical University  
(51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Елена Дмитриевна Кубасова***

кандидат биологических наук, декан  
фармацевтического факультета,  
Северный государственный медицинский  
университет (Россия, г. Архангельск,  
пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: lapkino2001@mail.ru

***Elena D. Kubasova***

Candidate of biological sciences,  
dean of the faculty of pharmacy,  
Northern State Medical University  
(51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Денис Владимирович Мизгирев***

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры хирургии, Северный  
государственный медицинский  
университет (Россия, г. Архангельск,  
пр-кт Троицкий, 51)

E-mail: denimsur@rambler.ru

***Denis V. Mizgirev***

Doctor of medical sciences, professor  
of the sub-department of surgery,  
Northern State Medical University  
(51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

***Олег Витальевич Калмин***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анатомии  
человека, Медицинский институт,  
Пензенский государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

***Oleg V. Kalmin***

Doctor of medical sciences, professor,  
head of the sub-department of human  
anatomy, Medical Institute, Penza  
State University (40 Krasnaya street,  
Penza, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 15.04.2025**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 06.06.2025**

**Принята к публикации / Accepted 22.06.2025**

### ***Уважаемые читатели!***

Для гарантированного и своевременного получения журнала «**Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**» рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по научным специальностям:

3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.3.1. Анатомия и антропология (медицинские науки)

3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс/тел. +7 (8412) 64-32-89. E-mail: [volgavuz@pnzgu.ru](mailto:volgavuz@pnzgu.ru)

Подписку можно также оформить по объединенному каталогу «Пресса России» тематические разделы «Здоровье. Медицина», «Научно-технические издания. Известия РАН. Известия ВУЗов». Подписной индекс – 36965.

---

### **ЗАЯВКА**

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 20\_\_ г.

№ 1 – \_\_\_\_\_ шт., № 2 – \_\_\_\_\_ шт., № 3 – \_\_\_\_\_ шт., № 4 – \_\_\_\_\_ шт.

Наименование организации (полное) \_\_\_\_\_

ИНН \_\_\_\_\_ КПП \_\_\_\_\_

Почтовый индекс \_\_\_\_\_

Республика, край, область \_\_\_\_\_

Город (населенный пункт) \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_

Корпус \_\_\_\_\_ Офис \_\_\_\_\_

ФИО ответственного \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Тел. \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Руководитель предприятия \_\_\_\_\_

(подпись)

(ФИО)

Дата «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.