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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

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

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 21, № 3 (123) Май-Июнь 2026 г.

**Редакционная коллегия**
**Гл. редактор** - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов
**Заместители главного редактора:** проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;
чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, акад. РАН, проф. В.Н.Павлов
**Члены редакционной коллегии**: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

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

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

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

Дата выхода: 30.06.2026
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$
Условных печатных листов – 12,67
Заказ № 76
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зав. редакцией - доц. Д.Ю. Рыбалко
Научный редактор - доц. А.Н. Ишмухаметова
Технический редактор - доц. И.М. Насибуллин
Художественный редактор - Н.И. Ровнейко
Корректор - Н.А. Брагина
Корректор - Н.В. Милицкая
Корректор-переводчик - доц. О.А. Майорова

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **ПМ433**

**ISSN 1999-6209**

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2026
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

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

# BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL
# Scientific Publication

Volume 21, Number 3 (123), May-June, 2026

**Editorial Board:**
**Editor-in-Chief** – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan
**Associate Editors**: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences
**Editorial Director** – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko
**Editorial Board Members:** Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

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

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

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

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

**ISSN 1999-6209**

© BSMU Publishing House, 2026
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА


А.С. Гурская, Е.Ю. Дьяконова, С.Н. Зоркин, Р.Р. Баязитов, Е.В. Екимовская, М.А. Сулавко, И.В. Карнута, Ф.С. Пилоян, О.Н. Наковкин, А.С. Чернявская, Д.М. Ахмедова, Д.В. Хазыкова
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОГО СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ И ХРОНИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ: ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ** 5

A.S. Gurskaya, E.Yu. Dyakonova, S.N. Zorkin, R.R. Bayazitov, E.V. Ekimovskaya, M.A. Sulavko, I.V. Karnuta, F.S. Piloyan, O.N. Nakovkin, A.S. Chernyavskaya, D.M. Akhmedova, D.V. Khazykova
**PREDICTING THE RISK OF POSTRESECTION SHORT BOWEL SYNDROME AND CHRONIC INTESTINAL INSUFFICIENCY IN CHILDREN: INTRAOPERATIVE CLASSIFICATION AND PROGNOSTIC MODEL**

С.Н. Зоркин, Р.Р. Баязитов, А.С. Гурская
**ПРЕДИКТОРЫ СПОНТАННОЙ РЕГРЕССИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ** 12

S.N. Zorkin, R.R. Bayazitov, A.S. Gurskaya
**PREDICTORS OF SPONTANEOUS REGRESSION OF VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN**

В.Н. Павлов, А.О. Самуэль, А.М. Пушкарев, М.Ф. Урманцев, В.О. Олайя
**РОЛЬ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ И ПАРАПРОСТАТИЧЕСКОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ** 20

V.N. Pavlov, A.O. Samuel, A.M. Pushkarev, M.F. Urmantsev, V.O. Olaiya
**THE ROLE OF PROSTATIC AND PARAPROSTATIC MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY**

О.А. Ефремова, Д.Д. Москалёва, Л.А. Камышникова
**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С УРОВНЯМИ УРОТЕНЗИНА II И АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ** 25

O.A. Efremova, D.D. Moskaleva, L.A. Kamyshnikova
**CORRELATION OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS WITH LEVELS OF UROTENSIN II AND ANGIOTENSIN II IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

А.С. Жирнова, С.Н. Лященко
**ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ШЕИ ДО И ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ СИНДРОМОМ КОМПРЕССИИ ОРГАНОВ ШЕИ** 32

A.S. Zhirnova, S.N. Lyashchenko
**TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE NECK BEFORE AND AFTER THYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY NOT ACCOMPANIED BY NECK COMPRESSION SYNDROME**

Г.Р. Хамзина, М.Ф. Кабирова, В.С. Щекин, Г.Д. Дивеева
**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КСЕРОСТОМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2** 37

G.R. Hamzina, M.F. Kabirova, V.S. Shchekin, G.D. Diveeva
**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF XEROSTOMIA ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION**

Е.В. Рябых, Л.А. Удочкина, М.Н. Тризно
**МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОДРОСТКОВ** 42

E.V. Ryabykh, L.A. Udochkina, M.N. Trizno
**MAXILLARY MORPHOMERIC CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS**


## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА


К.Ш. Ганцев, К.И. Ишмухаметов, С.Ф. Урманчеев, Д.С. Турсуметов, К.В. Меньшиков, А.В. Мансурова, С. Файзализода
**МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ АППАРАТА ЛЕВОГО ЛИМФОВЕНОЗНОГО СОУСТЬЯ** 46

K.Sh. Gantsev, K.I. Ishmukhametov, S.F. Urmancheev, D.S. Tursumetov, K.V. Menshikov, A.V. Mansurova, S. Fayzalizoda
**MODELING THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE LEFT LYMPHOVENOUS JUNCTION APPARATUS**

Т.А. Печникова, Е.Л. Баженов, Н.А. Кирьянов, Г.С. Иванова, А.Б. Башмаков
**МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ** 52

T.A. Pechnikova, E.L. Bazhenov, N.A. Kiryanov, G.S. Ivanova, A.B. Bashmakov
**MECHANISMS OF DAMAGE TO THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS ORGANS IN ENDOGENOUS INTOXICATION**


## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ


Е.О. Бахрушина, М.В. Котилевская, П.С. Сахарова, А.Ю. Туркина
**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИМИТАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ДЕСНЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ *IN VITRO*** 58

E.O. Bakhrushina, M.V. Kotilevskaya, P.S. Sakharova, A.Yu. Turkina
**THEORETICAL AND EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF HYDROGEL MATERIAL APPLICATION FOR SIMULATING SOFT GUM TISSUE IN *IN VITRO* MODELLING**

Н. Д. Дахма, Е. Т. Жилякова, М. Д. Дахма
**РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НИФЕДИПИНА С МАЛЬТОДЕКСТРИНОМ** 64

N. J. Dahma, E.T. Zhilyakova, M.J. Dahma
**DEVELOPMENT OF SOLID DISPERSIONS OF NIFEDIPINE WITH MALTODEXTRIN**

А.И. Копылова, Е.С. Ченуша, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, М.И. Попова
**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЦИКЛОВИРА И ТИЗОЛЯ ГЕЛЯ В БИНАРНОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ** 70

A.I. Kopylova, E.S. Chenusha, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, M.I. Popova
**SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF ACYCLOVIR AND TIZOL GEL IN BINARY MILD DOSAGE FORM**

В.Ю. Рытченкова, Д.С. Юдин, С.В. Рытченков, Э.Ф. Степанова
**ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ L-АРГИНИН: ТЕХНОЛОГИЯ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, СОСТАВ, ОБЕСПЕЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ** 75

V.Yu. Rytchenkova, D.S. Yudin, S.V. Rytchenkov, E.F. Stepanova
**LIPOSOMAL L-ARGININE: PRODUCTION TECHNOLOGY, COMPOSITION AND BIOAVAILABILITY**

А.В. Хованов, Л.В. Терехова,
Е.И. Грибкова, Т.П. Лагуткина, К.В. Камышева
**АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННЫХ ИСТОЧНИКОВ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ** **80**

A.V. Khovanov, L.V. Terekhova,
E.I. Gribkova, T.P. Lagutkina, K.V. Kamysheva
**ANALYSIS OF INFORMATION SOURCES PROVIDED BY THE MANUFACTURER ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET**

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Т.Х. Темерезов, М.Б. Темрезов, Р.А. Динаев
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИБРИДНЫХ, ОТКРЫТЫХ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-БЕРЦОВОГО СЕГМЕНТА** **85**

T.Kh. Temerezov, M.B. Temrezov, R.A. Dinaev
**COMPARATIVE EFFICACY OF HYBRID, OPEN, AND ENDOVASCULAR METHODS OF REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AND FEMOROPOPLITEAL-TIBIAL ARTERY DISEASE**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Чирков, С.В. Шкодкин,
В.Ю. Нечипоренко, К.С. Шкодкин, Е.Г. Пономарев
**ТЕСТОСТЕРОН И РИСК СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН** **91**

S.V. Chirkov, S.V. Shkodkin,
V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin, E.G. Ponomarev
**TESTOSTERONE AND RISKS OF CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OLDER MEN**

И.И. Кужеливский, С.В. Федоров, Л.С.к. Агаева,
Н.В. Ялунин, А.С. Пономарев, Е.Н. Немыкина
**АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СТОПЫ** **99**

I.I. Kuzhelivskiy, S.V. Fedorov, L.S.k. Agaeva,
N. V. Yalunin, A.S. Ponomarev, E.N. Nemykina
**ANATOMICAL PREDISPOSITIONS TO THE FORMATION OF ORTHOPEDIC PATHOLOGY OF THE FOOT**

**ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»** **107**

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-5-18
УДК 616.34-089
© Коллектив авторов, 2026

А.С. Гурская, Е.Ю. Дьяконова, С.Н. Зоркин, Р.Р. Баязитов,
Е.В. Екимовская, М.А. Сулавко, И.В. Карнута, Ф.С. Пилоян,
О.Н. Наковкин, А.С. Чернявская, Д.М. Ахмедова, Д.В. Хазыкова

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОГО СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ И ХРОНИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ: ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

*ФГАУ «Научный медицинский центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва*

**Резюме**

*Цель.* Создание прогностической модели для прогнозирования развития пострезекционного синдрома короткой кишки (ПСКК) у детей методом бинарной логистической регрессии с учетом интраоперационной классификации выполненных резекций по локализации и объему.

*Материал и методы*. В выборке детей (n=80) после резекций различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на основании интраоперационной классификации для прогнозирования формирования ПСКК была выделена группа детей с обширными резекциями (n=42). По результатам статистического анализа была разработана прогностическая модель для прогнозирования формирования ПСКК методом бинарной логистической регрессии.

*Результаты.* Прогностическая модель была признана статистически значимой (p<0,001). Качество модели подтверждено при помощи коэффициента псевдо-$R^2$ Найджелкерка, который составил 93,7%, что свидетельствует о ее высокой объясняющей способности.

*Выводы.* Применение интраоперационной классификации и разработанной нами прогностической модели формирования ПСКК у детей после резекций на ЖКТ позволяет достоверно прогнозировать неблагоприятные исходы с ПСКК, а также систематизировать клинические и хирургические данные при формулировании окончательного диагноза.

***Ключевые слова:*** пострезекционный синдром короткой кишки, хроническая кишечная недостаточность, новорожденные, интраоперационная классификация для прогнозирования формирования ПСКК, прогностическая модель.

A.S. Gurskaya, E.Yu. Dyakonova, S.N. Zorkin, R.R. Bayazitov,
E.V. Ekimovskaya, M.A. Sulavko, I.V. Karnuta, F.S. Piloyan,
O.N. Nakovkin, A.S. Chernyavskaya, D.M. Akhmedova, D.V. Khazykova

## PREDICTING THE RISK OF POSTRESECTION SHORT BOWEL SYNDROME AND CHRONIC INTESTINAL INSUFFICIENCY IN CHILDREN: INTRAOPERATIVE CLASSIFICATION AND PROGNOSTIC MODEL

**Abstract**

*Aim.* To develop a prognostic model for predicting the development of post-resection short bowel syndrome (PSBS) in children using binary logistic regression, taking into account intraoperative classification of resections by location and extent.

*Material and methods*. In a sample of 80 children after resections of various sections of the gastrointestinal tract (GIT), a group of children with extensive resections (n=42) was identified based on the intraoperative classification for predicting the development of PSBS. Based on the results of the statistical analysis, a prognostic model for predicting the development of PSBS was developed using binary logistic regression.

*Results.* The predictive model was found to be statistically significant (p<0.001). The quality of the model was confirmed using the Nagelkerke pseudo r-squared coefficient, which was 93.7%, indicating high explanatory power of our model.

*Conclusions.* The use of the intraoperative classification and the predictive model we worked out for PBSC development in children after gastrointestinal resections allows for the reliable prediction of adverse outcomes with PBSC, as well as the systematization of clinical and surgical data when formulating a final diagnosis.

***Keywords:*** post-resection short bowel syndrome, chronic intestinal failure, neonates, intraoperative classification for predicting PBSC development, predictive model.

### Введение

Прогнозирование риска формирования пострезекционного синдрома короткой кишки (ПСКК) и хронической кишечной недостаточности (ХКН) является актуальной проблемой в детской хирургии. Предлагаемые сегодня классификации и способы оценки возможных исходов как в послеоперационном периоде, так и в катамнезе обладают рядом недостатков и не получили широкого применения в практической деятельности [1,2].

Анализ опубликованных за последние десять лет исследований российских и зарубежных авторов позволил выделить ряд клинически важных параметров, оказывающих значимое влияние на результаты хирургического лечения детей, которым по разным показаниям были выполнены обширные резекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В частности, речь идет о протяженности резецированных и/или оставшихся участков кишки [3], локализации выполненной резекции с учетом

конкретного отдела ЖКТ [4,5], зависимости от парентерального питания и сроках достижения энтеральной автономии [6,7].

Независимо от первичной этиологической причины диагноз ПСКК подразумевает наличие резистентной к терапии интестинальной недостаточности в хронической форме и сохраняющейся зависимости пациента от парентерального питания [8]. Отметим, что при верификации диагноза учитываются совокупность клинически проявляющихся функциональных нарушений работы ЖКТ и результатов хирургического вмешательства (интраоперационная картина выполненных резекций), однако точные критерии к настоящему моменту не сформулированы. Опубликованные в литературе данные предлагают считать удаление от 50 до 75% тонкой кишки критерием диагностики ПСКК [9]. Однако единого мнения по поводу референтных значений длины «короткой кишки» нет. Это же касается и «нормы». У детей нормальная протяженность ЖКТ (и в частности – тонкой кишки) зависит от возраста и веса. Так, например, у новорожденного протяженность тонкой кишки в среднем составляет 275 см, а у ребенка в возрасте 1 года – 380 см. Для взрослых нормативными значениями считают 285-845 см, что также демонстрирует большой разброс показателей [6].

Не менее значимым фактором является необходимость проведения парентерального питания (ПП). По разным данным, сроки вариабельны и составляют от 2 до 3 месяцев и более после оперативного вмешательства, в течение которых пациента не удается перевести на полную энтеральную нагрузку [6,7]. Ряд авторов предлагают учитывать необходимость постоянного ПП в совокупности с параметрами выполненных резекций (например, удаление более 50% тонкой кишки, сохранность илеоцекального угла (ИЦУ)) [4,5,10].

**Материал и методы**

Выборка исследования составила 80 детей после резекций различных отделов ЖКТ.

Критерии включения: возраст от 0 до 1 года, перенесенное ранее по месту жительства первичное хирургическое лечение в объеме резекции кишки или закрытия кишечной стомы.

Критерии исключения: возраст старше 1 года, терминальные и жизнеугрожающие состояния.

В рамках исследования по показаниям всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство, независимо от интраоперационной картины во всех случаях выполняли измерение длины кишки в каждом отделе строго по брыжеечному краю. По результатам проведенного лечения была сформирована группа обширных резекций (n=42) с совокупным критерием включения в зависимости от локализации и объема резекции. Обширными считались резекции более 1/3 в пределах одного отдела, резекции в двух и более отделах ЖКТ.

Верификацию диагноза ПСКК проводили при патологических потерях от 30 мл/кг/сут. по кишечной стоме и более; при учете общего объема стула и мочи 60 мл/кг/сут. и более; стойкой зависимости от ПП на протяжении более 2 месяцев (требовалась установка туннельного центрального венозного катетера длительного стояния).

Полученные результаты лечения были проанализированы в соответствии с разработанной в ходе исследования интраоперационной классификацией, по итогам анализа была создана прогностическая модель для прогнозирования рисков развития ПСКК у детей после выполненных резекций ЖКТ.

В качестве прогностических параметров оценивали такие показатели, как локализация резекции по отделам ЖКТ и объем выполненной резекции в каждом отделе. При помощи метода бинарной логистической регрессии (бинарные переменные со значениями «1» и «0») выполняли расчет логит-функции, после чего по формуле определяли показатель вероятности наступления ПСКК (P). Неблагоприятный исход был зафиксирован во всех случаях, когда $P \geq 50\%$.

Официальные представители всех пациентов подписали добровольные информированные согласия на участие в исследовании, получено одобрение со стороны локального независимого этического комитета при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №11 от 17.10.2024). Статистическая обработка выполнена при помощи программы StatTech v. 4.8.11 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели при нормальном распределении оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) с границей 95% доверительного интервала (95% ДИ), а при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные переменные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, при сравнении показателей рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ), критерий хи-квадрат Пирсона. Различия

считались статистически значимыми при $p<0,05$.

**Результаты**

Среди 80 пациентов выборки медиана (Me) срока гестации составила 37 недель, среднее значение массы тела при рождении 2807±748 граммов, Me возраста на момент операции – 52 дня, Me массы тела при поступлении – 3176 граммов. При распределении по полу преобладали мальчики: n=50 (62,5%). Среди нозологий у 32 детей был диагностирован некротизирующий энтероколит (40%), у 18 – атрезия тонкой кишки (22,5%), частота встречаемости синдрома мальротации составила 27,5% (n=22). У 8 пациентов (10%), перенесших резекцию ИЦУ, она была выполнена по месту жительства при первичной операции, и у 2 (2,8%) – при повторном вмешательстве в рамках исследования. Патологические потери кишечного отделяемого по стоме на момент госпитализации наблюдались у 24 пациентов (30%) и превышали 30 мл/кг/сут.

Анализ полученных интраоперационных данных позволил разработать буквенно-цифровую интраоперационную классификацию для прогнозирования развития ПСКК у детей. В качестве базовых критериев было выбрано три параметра: анатомическая локализация поражения (G/D/J/I/Ang/C, соответствует первой букве латинского названия соответствующего отдела ЖКТ); объем резекции (цифры 1/2/3 обозначают долю удаленного участка кишки, где за 100% принята долженствующая протяженность конкретного отдела кишечника); наличие или отсутствие илеоцекального угла (Ang +/-). Обязательным является измерение участка кишки, которая осталась после резекций, в сантиметрах с фиксацией в протоколе оперативного вмешательства (см. рис., табл. 1).

Таблица 1

Распределение выполненных резекций в общей выборке (n=80) согласно интраоперационной классификации прогнозирования развития ПСКК у детей

| Тип | $N_{резекций}$=124 Абс., (%) | |
|---|---|---|
| G3 | 1 (0,8) | |
| D1 | 6 | (5,7) |
| D2 | 1 | |
| J1 | 23 | (34,7) |
| J2 | 7 | |
| J3 | 13 | |
| I1 | 25 | (42,7) |
| I2 | 12 | |
| I3 | 16 | |
| C1 | 14 | (16,1) |
| C2 | 0 | |
| C3 | 6 | |
| Ang- | 2 (1,6) | |

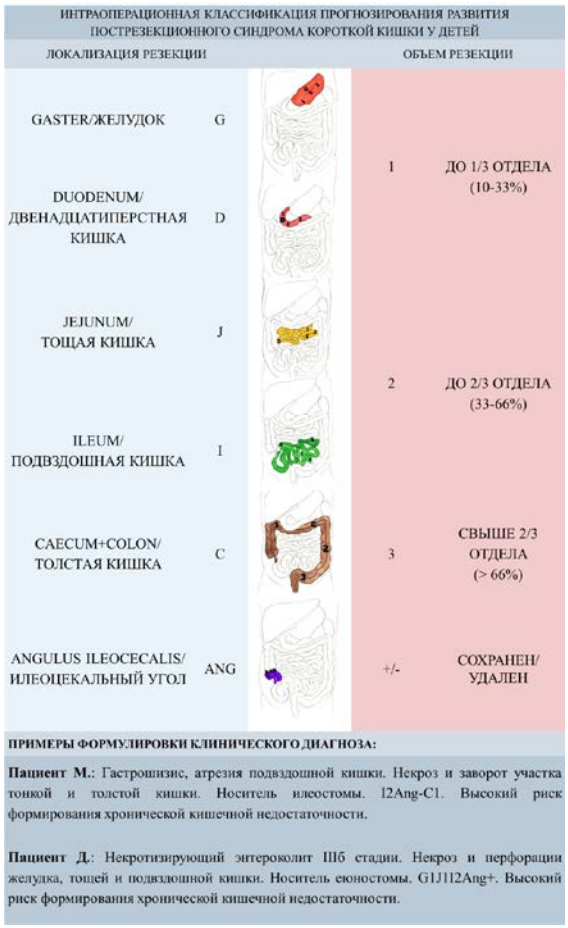



Рис. Интраоперационная классификация прогнозирования развития пострезекционного синдрома короткой кишки у детей с примерами формулировки диагноза (иллюстрация авторов)

Практически в половине случаев были выполнены обширные резекции различных отделов ЖКТ. Эти дети составили группу обширных резекций (n=42), в которой был проанализирован исход лечения с учетом рисков формирования ПСКК: почти у половины детей (n=22) в исходе сформировалась хроническая кишечная недостаточность в результате ПСКК (табл. 2). Летальность в общей выборке составила 16,2% (n=13).

Статистически значимым параметром явился тип J3 (резекция более 2/3 тощей кишки), при котором в подавляющем большинстве случаев развивался ПСКК (90%, p=0,007), а при J3C3 – у 100% больных (p=0,030) (табл. 2). Обширная резекция тощей кишки (J2) по сравнению с аналогичным объемом операции на подвздошной кишке (I2) в нашей выборке имела более благоприятный прогноз: ПСКК встречался статистически достоверно в 1,7 раза реже (28,6 и 50% соответственно).

Анализ количества отделов кишечника, подвергшихся резекции, с учетом сочетанных резекций выявил достоверную зависимость развития ПСКК при вовлеченности двух и более отделов ЖКТ, что составило 80% при одномоментных резекциях в трех отделах – тип JIC (табл. 3).

Таблица 2

Развитие ПСКК в группе обширных резекций (n=42)

| Тип | ПСКК, Абс, (%) | | Значение p |
|---|---|---|---|
| | Нет | Да | |
| G0 | 20 (47,6) | 22 (52,4) | – |
| D0 | 18 (48,6) | 19 (51,4) | 1,000 |
| D1 | 2 (40,0) | 3 (60,0) | |
| J0 | 6 (66,7) | 3 (33,3) | 0,007* $p^{J0–J3}$=0,018* $p^{J1–J3}$=0,018* $p^{J2–J3}$=0,018* |
| J1 | 8 (61,5) | 5 (38,5) | |
| J2 | 5 (71,4) | 2 (28,6) | |
| J3 | 1 (7,7) | 12 (92,3) | |
| I0 | 4 (100,0) | 0 (0,0) | <0,001* $p^{I0–I3}$=0,003* $p^{I1–I3}$=0,003* |
| I1 | 8 (80,0) | 2 (20,0) | |
| I2 | 6 (50,0) | 6 (50,0) | |
| I3 | 2 (12,5) | 14 (87,5) | |
| Ang- | 2 (22,2) | 7 (77,8) | 0,135 |
| Ang+ | 18 (54,5) | 15 (45,5) | |
| C0 | 17 (53,1) | 15 (46,9) | 0,030* $p^{C0–C3}$=0,034* $p^{C1–C3}$=0,034* |
| C1 | 3 (75,0) | 1 (25,0) | |
| C3 (в сочетании с J3) | 0 (0,0) | 6 (100,0) | |

* – Статистически значимое различие (p<0,05); G0, D0, J0, I0, C0 – резекция не проводилась.

Таблица 3

Сравнительный анализ формирования ПСКК в зависимости от вовлеченности различных отделов ЖКТ

| Параметры | | ПСКК, Абс., (%) | | Значение p |
|---|---|---|---|---|
| | | Нет | Да | |
| Сочетание отделов, в которых была выполнена резекция | I | 4 (100,0) | 0 (0,0) | p=0,022* |
| | IC | 2 (40,0) | 3 (60,0) | |
| | J | 4 (100,0) | 0 (0,0) | |
| | JI | 9 (37,5) | 15 (62,5) | |
| | JIC | 1 (20,0) | 4 (80,0) | |
| Резекция в одном отделе | | 8 (100,0) | 0 (0,0) | 0,003* $p^{\text{Резекция в 1 отделе-Резекция в 2 отделах}}$=0,006* $p^{\text{Резекция в 1 отделе-Резекция в 3 отделах}}$=0,006* |
| Резекция в двух отделах | | 11 (37,9) | 18 (62,1) | |
| Резекция в трех отделах | | 1 (20,0) | 4 (80,0) | |

* – Статистически значимое различие (p<0,05).

Рассчитывали значение логит-функции (z) по формуле (1), полученной методом бинарной логистической регрессии на основе анализа клинических данных 80 пациентов:

$$z = -183{,}154 + 45{,}516 \times X_{D1} + 46{,}187 \times X_{J1} + 22{,}759 \times X_{J2} + 70{,}808 \times X_{J3} - 19{,}158 \times X_{I1} + 70{,}751 \times X_{I2} + 48{,}422 \times X_{I3} + 88{,}544 \times X_{Ang+} + 88{,}202 \times X_{C1} + 226{,}003 \times X_{C3} \quad (1)$$

Примечание: предикторы с нулевыми коэффициентами (XG3, XD2, XC2) были исключены из итоговой прогностической формулы, так как их вклад статистически незначим.

Вероятность (P) развития ПСКК и ХКН рассчитывали по формуле (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (2)$$

где e – основание натурального логарифма (~2,71828), z – значение, рассчитанное по формуле.

При значении P≥50% прогнозируется развитие ПСКК и хронической кишечной недостаточности в исходе у данного пациента. Разработанная прогностическая модель явилась статистически значимой (p<0,001). Качество модели, оцененное с помощью коэффициента псевдо-$R^2$ Найджелкерка, составило 93,7%, что свидетельствует о ее высокой объясняющей способности.

**Обсуждение**

Наиболее близкой к системному подходу является классификация с учетом объема и области некроза участков ЖКТ при хирургическом лечении некротизирующего энтероколита (НЭК), представленная японскими исследователями [1]. Кодировка классов осуществляется буквами (A/B/C – локализация) и цифрами (1/2/3 – протяженность поражения). Таким образом, короткий очаговый некроз тонкой кишки соответствует классу A1, некроз всей толстой кишки – классу B4. Сочетанное поражение тонкой и толстой кишки вынесено в отдельную подгруппу C, которая разделена по тяжести сочетанного поражения (C1/C2/C3) с детальной расшифровкой,

например: С1: С1.1 А1+В1 или С1.2 А1+В2 или С1.3 А1+В3 или С1.4 А1+В4. Ограничениями применения данной классификации являются сложность восприятия обозначений подгрупп, ограничение по нозологии исключительно некротизирующим энтероколитом.

Следует отметить, что критерии диагнозов ПСКК и ХКН носят преимущественно описательный характер, а параметры оценки различаются [11, 12]. Так, например, «короткой кишкой» предложено считать отсутствие от 50 [5] до 70% [4] тонкой кишки или проведение парентерального питания в течение 3-х месяцев и более. Однако для детского возраста ориентироваться только лишь на объем резекции некорректно, необходимо учитывать функциональное состояние ЖКТ: сохранность абсорбции кишечника, вовлеченность в патологический процесс конкретного отдела тонкой кишки, наличие/отсутствие илеоцекального угла, а также иметь в виду, что длина отделов кишечника у детей крайне вариабельна [13,14].

Ведущей этиологической причиной развития хронической кишечной недостаточности у детей является резекция различных отделов именно тонкой кишки, после чего у ряда пациентов фиксируют исходы с развитием пострезекционного синдрома короткой кишки [15]. Приведены убедительные данные о том, что подвздошная кишка имеет значительно больший потенциал для кишечной адаптации, чем тощая, поэтому ее резекция или удаление характеризуются худшим прогнозом [16].

В нашем исследовании для повышения точности прогнозирования исходов после резекций ЖКТ у детей была использована разработанная интраоперационная классификация [17], которая интуитивно-понятным способом систематизирует кодировку выполненных резекций по локализации и объему. Это позволяет обеспечить однозначную трактовку хирургического диагноза как для хирурга (при необходимости повторной операции на брюшной полости), так и для врача-педиатра или гастроэнтеролога, которые занимаются выхаживанием и дальнейшим лечением таких пациентов (см. рис. 1).

Разработанная нами прогностическая модель была апробирована на 80 пациентах, которым интраоперационно был определен прогноз формирования ПСКК и хронической кишечной недостаточности.

**Клинический пример 1.**

Пациент Л., 22-е сутки жизни, некротизирующий энтероколит, перфорация полого органа. Интраоперационно выявлены перфорация и некроз тощей кишки, некроз подвздошной кишки. Илеоцекальный угол и толстая кишка не изменены. Выполнена резекция участка, несущего перфорацию, и нежизнеспособных участков, выведена раздельная тонкокишечная стома. Диагноз сформулирован с учетом объема выполненной резекции: J1I2Ang+ (резекция до 1/3 тощей кишки, до 2/3 подвздошной кишки, илеоцекальный угол сохранен).

Для определения прогноза риска формирования ПСКК определили значение показателя логит-функции z по формуле (1):

$$z = -183{,}154 + 45{,}516\times0 + 46{,}187\times1 + 22{,}759\times0 + 70{,}808\times0 - 19{,}158\times0 + 70{,}751\times1 + 48{,}422\times0 + 88{,}544\times1 + 88{,}202\times0 + 226{,}003\times0 = 22{,}328.$$

Расчет вероятности (Р) развития ПСКК выполнен по формуле (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-22{,}328}) \times 100\% \approx 1 / (1 + 2{,}39\times10^{-10}) \times 100\% \approx 99{,}9999999761\%.$$

Полученное значение вероятности Р>99,99% значительно превысило пороговое значение 50%, в послеоперационном периоде у данного пациента развился пострезекционный синдром короткой кишки.

**Клинический пример 2.**

Пациент К., 19-е сутки жизни, госпитализирован с кишечной непроходимостью. Интраоперационно выявлены изолированный заворот петли подвздошной кишки, некроз участка подвздошной кишки, илеоцекальный угол и толстая кишка не изменены. Выполнена резекция измененного участка кишки, наложен илеоилеоанастомоз. Диагноз сформулирован с учетом объема выполненной резекции: I1Ang+ (резекция до 1/3 подвздошной кишки, илеоцекальный угол сохранен). Для определения прогноза риска развития ПСКК определили значение показателя логит-функции z по формуле (1):

$$z = -183{,}154 + 45{,}516\times0 + 46{,}187\times0 + 22{,}759\times0 + 70{,}808\times0 - 19{,}158\times1 + 70{,}751\times0 + 48{,}422\times0 + 88{,}544\times0 + 88{,}202\times0 + 226{,}003\times0 = -202{,}312.$$

Расчет вероятности (Р) развития ПСКК выполнили по формуле (2):

$$P = 1 / (1+ e^{-202{,}312}) \times 100\% \approx 1 / (1 + 2{,}39\times10^{-10}) \times 100\% \approx 0\%.$$

Полученное значение вероятности Р не превысило порогового значения 50%, исход благоприятный, без развития ПСКК.

**Выводы**

Интраоперационная классификация и прогностическая модель для прогнозирования формирования пострезекционного синдрома короткой кишки и хронической кишечной недостаточности у детей после резекций на желудочно-кишечном тракте предлагает прово-

дить интраоперационную оценку локализации и объема поражения, оценивать объем резекции желудка и каждого отдела кишечника. Типы по интраоперационной классификации обозначены латинскими буквами (анатомическое расположение резецированного участка, где G – желудок (gaster), D – двенадцатиперстная кишка (duodenum), J – тощая кишка (jejunum ), I – подвздошная кишка (ileum), Ang – илеоцекальный угол (angulus ileocecalis), C – слепая + ободочная кишка (caecum + colon)), а также цифрами (объем выполненной резекции, где 1 – резекция 10–33% отдела, 2 – резекция 34-66% отдела, 3 – резекция более 66% отдела) с указанием наличия/отсутствия илеоцекального угла (знаки +/-). Прогностическая модель назначает двоичные переменные (x), где переменная принимает значение «1», если констатируемый объем резекции по классификации соответствует указанному, и «0» – если не соответствует. Логит-функцию (z) рассчитывают по соответствующей формуле ($z = -183{,}154 + 45{,}516 \times X_{D1} + 46{,}187 \times X_{J1} + 22{,}759 \times X_{J2} + 70{,}808 \times X_{J3} - 19{,}158 \times X_{I1} + 70{,}751 \times X_{I2} + 48{,}422 \times X_{I3} + 88{,}544 \times X_{Ang+} + 88{,}202 \times X_{C1} + 226{,}003 \times X_{C3}$). Затем определяют вероятность (P) развития ПСКК и ХКН ($P = 1/(1+e^{-z}) \times 100\%$). Неблагоприятный прогноз фиксируется при значении $P \geq 50\%$.

Использование предлагаемых методов позволяет повысить точность прогнозирования ПСКК и ХКН у детей на основании интраоперационных данных, систематизированных в рамках формализованной интраоперационной классификации по уровню и протяженности резекции, и дополненных математической моделью, которая позволяет учитывать индивидуальные анатомические особенности каждого пациента.

***Сведения об авторах статьи:***

**Гурская Александра Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров, зав. хирургическим отделением новорожденных и детей грудного возраста, с.н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: gurskaya.as@nczd.ru.

**Дьяконова Елена Юрьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров, зав. отделением общей и плановой хирургии, руководитель НИИ детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: rytella@mail.ru.

**Зоркин Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, руководитель НИИ детской нефроурологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: zorkin@nczd.ru.

**Баязитов Римир Радикович** – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров, врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста, с.н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: i@rbayazitov.ru.

**Екимовская Екатерина Викторовна** – к.м.н., врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста, с.н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: ekimovskaia.ev@nczd.ru.

**Сулавко Мария Александровна** – к.м.н., врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста, н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: sulavko.ma@nczd.ru.

**Карнута Инна Викторовна** – врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: inkar1407@gmail.com.

**Пилоян Феликс Самсонович** – аспирант кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров, врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: fpiloyan@bk.ru.

**Наковкин Олег Николаевич** – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста с операционным блоком ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: nakovkin.on@nczd.ru.

**Чернявская Анастасия Сергеевна** – к.м.н., врач-педиатр хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: a.chernyawskaya@gmail.com.

**Ахмедова Динара Магадовна** – врач-неонатолог хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: akhmedova.dm@nczd.ru.

**Хазыкова Джиргал Викторовна** – зав. отделением ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. E-mail: khazykova.dv@nczd.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A new classification for surgical NEC during exploratory laparotomy: introduction and reproducibility assessment / S. Shang [et al.] // Ped. Surg. Int. – 2024. – № 40. – P. 108–2. – doi:10.1007/s00383-024-05685-1.
2. Обширные резекции кишечника и синдром короткой кишки у больных с острым нарушением мезентериального кровообращения / А.И. Хрипун [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – 2:14-8. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-iirogova/2012/2/030023-1207201222 (дата обращения 15.05.2026).
3. Карпеева, Ю.С. Синдром короткой кишки: от представления до лечения / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Вопросы детской диетологии. – 2021. – № 19(6). – С. 75–85. – doi: 10.20953/1727-5784-2021-6-75-85.

4. Intestinal rehabilitation of infantile e onset very short bowel syndrome / M.P. Pakarinen [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2015. – № 50. – P. 289–292. – doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.018.
5. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis / F.R. Demehri [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2015. – № 50. – P. 131–135. – doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.011.
6. Intraoperative Small Bowel Length Measurements and Analysis of Demographic Predictors of Increased Length / E.N. Teitelbaum [et al.] // Clinical Anatomy. – 2013. – № 26. – P. 827–832.
7. Луфт, В.М. Синдром короткой кишки у взрослых: клинические проявления и возможности дифференцированной терапии / В.М. Луфт, А.М. Сергеева, А.В. Лапицкий // Университетский терапевтический вестник. – 2024. – Т. 6. – № 2. – С. 21–31. – doi: 10.56871/UTJ.2024.94.94.003.
8. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки» / Ю.В. Аверьянова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 92–108. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=rkuckq(дата обращения 15.05.2026).
9. ASPEN definitions in pediatric intestinal failure / B.P. Modi [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2022. – № 46. – P. 42–59. – doi: 10.1002/jpen.2232.
10. Dogra, S. Short Bowel Syndrome in neonates and early infancy / S. Dogra, N.J. Peters, R. Samujh // Journal of Neonatal Surgery. – 2023. – № 12. – P. 1148. – doi: 10.52783/JNS.V12.1148.
11. Балабанов, А.С. Синдром короткой кишки: клинико-патофизиологические взаимосвязи / А.С. Балабанов, А.И. Павлов, Н.И. Гуляев // Клиническая патофизиология. – 2022. – Т. 28. – № 2. – С. 64–71. – doi: 10.17116/terarkh20178912144-149.
12. Шеменкова, В.С. Принципы ведения больных с синдромом короткой кишки / В.С. Шеменкова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 23. – С. 144–148. – doi: 10.21518/ms2023-490.
13. Merritt, R.J. Mean measured small bowel length in infants and young children // JPGN. – 2017. – Vol. 65. – № 5. – P. 589.
14. Establishing normal ranges for fetal and neonatal small and large intestinal lengths: results from a prospective postmortem study / C. Bardwell [et al.] // World Jnl Ped Surgery. – 2022. – № 5. – P. e000397. – doi: 10.1136/wjps-2021-000397.
15. Принципы хирургического лечения детей грудного возраста, угрожаемых по развитию пострезекционного синдрома короткой кишки и формированию хронической кишечной недостаточности: анализ результатов серии клинических наблюдений / О.Г. Мокрушина [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 165–172. – doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-165-172.
16. Хасанов, Р.Р. Роль длины тонкой кишки в развитии синдрома короткой кишки / Р.Р. Хасанов, А.А. Гумеров, Л.М. Вессель // Хирургия. – 2017. – № 1. – С. 63–67. – doi: :10.17116/hirurgia2017163-67.
17. Интраоперационная классификация для прогнозирования развития пострезекционного синдрома короткой кишки у детей / А.С. Гурская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23. – № 5. – С. 55–64. – doi: 10.20953/1727-5784-2025-5-55-64.

## REFERENCES

1. Shang, S. et al. A new classification for surgical NEC during exploratory laparotomy: introduction and reproducibility assessment. Pediatric surgery international. 2024;40(108):2. DOI:10.1007/s00383-024-05685-1.
2. Khripun, A.I., Shurygin, S.N., Pryamkov, A.D., Mironkov, A.B. Obshirnyye rezektsii kishechnika i sindrom korotkoy kishki u bol'nykh s ostrym narusheniyem mezenterial'nogo krovoobrashcheniya (Extensive intestinal resections and short bowel syndrome in patients with acute mesenteric circulatory disorder). Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova, 2012;2:14-8. (In Russ) https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2012/2/030023-1207201221222.
3. Karpeyeva, Yu.S., Novikova, V.P., Khavkin, A.I. Sindrom korotkoy kishki: ot predstavleniya do lecheniya (Short bowel syndrome: from presentation to treatment). Voprosy detskoy diyetologii. 2021;19(6):75–85. (In Russ) DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-75-85.
4. Pakarinen, M.P., Pakkasjarvi, N., Merras-Salmio, L., et al. Intestinal rehabilitation of infantile onset very short bowel syndrome. Journal of pediatric surgery. 2015;50:289-92. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.11.018.
5. Demehri, F.R., Stephens, L., Herrman, E., et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. Journal of pediatric surgery. 2015;50:131-135. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.011.
6. Teitelbaum, E.N., Vaziri, K., Zettervall, S., Amdur, R.L. et al. Intraoperative Small Bowel Length Measurements and Analysis of Demographic Predictors of Increased Length. Clinical Anatomy 2013;26:827–32.
7. Luft, V.M., Sergeyeva, A.M., Lapitskiy, A.V. Sindrom korotkoy kishki u vzroslykh: klinicheskiye proyavleniya i vozmozhnosti differentsirovannoy terapii (Short bowel syndrome in adults: clinical manifestations and possibilities of differentiated therapy). Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2024;6(2):21–31. (In Russ) DOI 10.56871/UTJ.2024.94.94.003 9.
8. Aver'yanova, Yu.V., Vessel', L.M., Yerpuleva, Yu.V. i dr. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii «Lecheniye detey s sindromom korotkoy kishki» (Federal clinical guidelines "Treatment of children with short bowel syndrome"). Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2014;4(4):92–108. (In Russ) https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=rkuckq.
9. Modi, B.P., Galloway, D.P., Gura, K., Nucci, A. et al. ASPEN definitions in pediatric intestinal failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46:42-59. DOI: 10.1002/jpen.2232.
10. Dogra, S., Peters, N.J., Samujh, R. Short Bowel Syndrome in neonates and early infancy Journal of Neonatal Surgery. 2023;12:1148. DOI:10.52783/JNS.V12.1148.
11. Balabanov, A.S., Pavlov, A.I., Gulyayev, N.I. Sindrom korotkoy kishki: kliniko-patofiziologicheskiye vzaimosvyazi (Short bowel syndrome: clinical and pathophysiological relationships.) Klinicheskaya patofiziologiya. 2022;28 (2):64–71. (In Russ) DOI: 10.17116/terarkh20178912144-149.
12. Shemenkova, V.S. Printsipy vedeniya bol'nykh s sindromom korotkoy kishki (Principles of managing patients with short bowel syndrome). Meditsinskiy sovet. 2023;17(23):144–8. (In Russ) DOI: 10.21518/ms2023-490.
13. Merritt, R.J. Mean measured small bowel length in infants and young children. JPGN. 2017;65(5):589.
14. Bardwell, C., El Demellawy D, Oltean, I. et al. Establishing normal ranges for fetal and neonatal small and large intestinal lengths: results from a prospective postmortem study. World Jnl Ped Surgery 2022;5:e000397. DOI: 10.1136/wjps-2021-000397.
15. Mokrushina, O.G., Gurskaya, A.S., Skvortsova, V.A., Nakovkin, O.N. i dr. Printsipy khirurgicheskogo lecheniya detey grudnogo vozrasta, ugrozhayemykh po razvitiyu postrezektsionnogo sindroma korotkoy kishki i formirovaniyu khronicheskoy kishechnoy nedostatochnosti: analiz rezul'tatov serii klinicheskikh nablyudeniy (Principles of surgical treatment of infants at risk of developing post-resection short bowel syndrome and developing chronic intestinal failure: analysis of a series of clinical observations). Pediatriya im. G.N. Speranskogo.2022;101 (4): 165–72. (In Russ) DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-165-172.
16. Khasanov, R.R., Gumerov, A.A., Vessel', L.M. Rol' dliny tonkoy kishki v razvitii sindroma korotkoy kishki (The role of small intestine length in the development of short bowel syndrome). Khirurgiya, 2017;1:63-7. (In Russ) DOI:10.17116/hirurgia2017163-67.
17. Gurskaya, A.S., Bayazitov, R.R., Ekimovskaya, E.V., Zorkin, S.N. i dr. Intraoperatsionnaya klassifikatsiya dlya prognozirovaniya razvitiya postrezektsionnogo sindroma korotkoy kishki u detey (Intraoperative classification for predicting the development of post-resection short bowel syndrome in children). Voprosy detskoy diyetologii. 2025; 23(5): 55–64. (In Russ) DOI: 10.20953/1727-5784-2025-5-55-64.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-12-19
УДК 616-089.197.3
© С.Н. Зоркин, Р.Р. Баязитов, А.С. Гурская, 2026

С.Н. Зоркин, Р.Р. Баязитов, А.С. Гурская

# ПРЕДИКТОРЫ СПОНТАННОЙ РЕГРЕССИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

*ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва*

**Резюме**

*Цель.* Определение клинико-анатомических предикторов спонтанной регрессии пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей раннего возраста.

*Материал и методы.* В одноцентровое продольное исследование включены 123 ребенка (147 почечных единиц) в возрасте от 1 месяца до 3 лет с ПМР I-IV степени. Оценивались следующие предикторы: пол, возраст манифестации, характер поражения (одно-/двусторонний), степень рефлюкса, индекс дилатации мочеточника (ИДМ), наличие удвоения верхних мочевыводящих путей. Статистический анализ включал методы Каплана–Майера, регрессионный анализ Кокса, нейросетевую модель DeepSurv.

*Результаты.* Спонтанная регрессия ПМР зафиксирована в 36 мочеточниках (24,5%). Статистически значимыми предикторами регрессии явились: мужской пол (75% в группе регрессии против 42,3% в группе персистирования; p<0,001), младший возраст (8,0±4,7 мес; p<0,001), низкие значения ИДМ (0,25±0,09; p<0,001), низкие степени ПМР (регрессия при I–II степени в 97,2% случаев), односторонний характер поражения (83,3%; p=0,027) и отсутствие удвоения верхних мочевыводящих путей (94,4%; p=0,03). При многофакторном анализе независимыми предикторами регрессии явились мужской пол (HR=3,284; p<0,001), младший возраст (HR=0,914; p=0,014), двустороннее поражение (HR=0,508; p=0,030), высокая степень ПМР (HR=0,078; p=0,012), высокие значения ИДМ (HR=0,280; p=0,004) и наличие удвоения (HR=0,220; p=0,010).

*Заключение.* Выявленные предикторы позволяют индивидуализировать тактику ведения детей с ПМР: при благоприятном прогностическом профиле (низкие значения ИДМ, младший возраст, мужской пол, низкие степени рефлюкса, одностороннее поражение, отсутствие удвоения верхних мочевыводящих путей) обосновано длительное консервативное наблюдение, при неблагоприятном прогнозе целесообразно своевременное решение вопроса о хирургической коррекции.

***Ключевые слова:*** пузырно-мочеточниковый рефлюкс, спонтанная регрессия, предикторы, индекс дилатации мочеточника, дети, машинное обучение, DeepSurv.

S.N. Zorkin, R.R. Bayazitov, A.S. Gurskaya

# PREDICTORS OF SPONTANEOUS REGRESSION OF VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN

**Abstract**

*Aim.* To identify clinical and anatomical predictors of spontaneous regression of vesicoureteral reflux (VUR) in young children.

*Material and methods.* A single-center longitudinal study included 123 children (147 renal units) aged 1 month to 3 years old with grade I-IV VUR. The following predictors were assessed: sex, age at manifestation, laterality (unilateral/bilateral), reflux grade, ureteral diameter ratio (UDR), and presence of upper urinary tract duplication. Statistical analysis included Kaplan–Meier method, Cox regression analysis, and DeepSurv neural network model.

*Results.* Spontaneous VUR regression was documented in 36 ureters (24.5%). Statistically significant predictors of regression were: male sex (75% in regression group vs 42.3% in persistence group; p<0.001), younger age (8.0±4.7 months; p<0.001), low UDR values (0.25±0.09; p<0.001), low reflux grades (regression in grades I–II accounted for 97.2% of cases), unilateral involvement (83.3%; p=0.027), and absence of upper urinary tract duplication (94.4%; p=0.03). Multivariate analysis identified male sex (HR=3.284; p<0.001), younger age (HR=0.914; p=0.014), bilateral involvement (HR=0.508; p=0.030), high reflux grade (HR=0.078; p=0.012), high UDR values (HR=0.280; p=0.004), and presence of duplication (HR=0.220; p=0.010) as independent predictors of regression.

*Conclusion.* The identified predictors allow individualized management of children with VUR: patients with a favorable prognostic profile (low UDR values, younger age, male sex, low reflux grades, unilateral involvement, absence of upper urinary tract duplication) are candidates for long-term conservative observation, while early surgical correction should be considered in those with an unfavorable prognosis.

***Keywords:*** Vesicoureteral reflux, spontaneous regression, predictors, ureteral diameter ratio, children, machine learning, DeepSurv.

## Введение

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) остаётся одной из наиболее распространённых урологических аномалий у детей, которая выявляется у 1-2% населения и у 30-40% детей с рецидивирующими инфекциями мочевых путей (ИМП). Несмотря на относительно доброкачественное течение, ПМР-значимый фактор риска развития рефлюкс-нефропатии и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), особенно при сочетании с ИМП у детей раннего возраста [1-3].

Ключевым клиническим феноменом, определяющим тактику ведения, является способность ПМР к спонтанной регрессии, которая наблюдается у 20-80% пациентов в зависимости от степени рефлюкса и сопутствующих факторов. Современные публикации и клинические рекомендации (EAU, AUA, ESPU) предусматривают консервативную тактику как первоочередную стратегию для пациентов с ПМР низких и средних степеней (I-III) с целью ожидания спонтанной регрессии [4-7].

Однако именно в этом подходе кроется основная клиническая дилемма: длительное ожидание регрессии (часто 24-60 месяцев) у пациентов с низкой вероятностью спонтанно-

го разрешения повышает риск повторных ИМП, формирования почечных рубцов и ХБП, в то время как преждевременная хирургическая коррекция у детей с высоким потенциалом регрессии подвергает их неоправданному операционному риску без клинической необходимости [8,9]. Существующие данные о предикторах регрессии противоречивы: если влияние степени ПМР и одностороннего характера поражения признаётся большинством исследователей, то роль пола, возраста манифестации, анатомических особенностей (удвоение мочеточника) и уретерометрических параметров (например, ИДМ) остаётся недостаточно изученной и не интегрирована в клинические алгоритмы [8].

Особую практическую значимость приобретает идентификация подгрупп пациентов с «гарантированным» персистированием ПМР. Как показывают предварительные данные, у детей с ПМР высоких степеней (III-IV) вероятность спонтанной регрессии в течение 3 лет наблюдения не превышает 25%, что ставит под сомнение целесообразность длительного консервативного ведения у детей этой категории [9].

Таким образом, разработка предикторов спонтанной регрессии ПМР, основанной на легко верифицируемых клинико-анатомических параметрах, представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

**Материал и методы**

На базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено одноцентровое продольное нерандомизированное контролируемое ретроспективно-проспективное обсервационное исследование за период с сентября 2017 г. по февраль 2026 г. Представлены результаты наблюдения 123 детей (147 почечных единиц) с ПМР. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заседание №11 от 17.11.2024).

*Критерии включения:* возраст от 1 месяца до 3 лет; подтвержденный диагноз ПМР I–IV степеней; отсутствие дисфункции мочевого пузыря и кишечника; письменное информированное согласие родителей или законного опекуна пациента**.**

*Критерии невключения:* перенесенное оперативное лечение по поводу ПМР; снижение/отсутствие функции почек или наличие рубцовых изменений; рецидивирующие ИМП; наличие сопутствующей патологии; отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании.

*Критерии исключения* (из исследования исключены 38 пациентов, которым выставлены показания к проведению оперативного вмешательства): рецидивирующие ИМП; снижение функции почек или появление рубцовых изменений; выбор представителей пациента в пользу хирургического лечения при отсутствии тенденции к регрессии ПМР.

Диагностический алгоритм базировался на комплексе исследований: лабораторные анализы, ультразвуковое исследование мочевыделительной системы, микционная цистоуретрография (МЦУГ) и статическая нефросцинтиграфия (СН). Контрольная МЦУГ проводилась каждые 6 месяцев; СН – каждые 12 месяцев. Градация степени рефлюкса проводилась согласно критериям Международного комитета по изучению рефлюкса на основании первичной МЦУГ. Дополнительно на всех МЦУГ рассчитывался ИДМ – отношение максимального поперечного размера дистального отдела мочеточника к расстоянию между позвонками L1-L3. Успешным исходом считалось отсутствие ПМР при контрольной МЦУГ. Максимальный период наблюдения составил 36 месяцев, по истечении которого при персистировании ПМР принималось решение о проведении оперативного вмешательства.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.11.2. Анализ сопряженности номинальных переменных выполняли с помощью критерия $\chi^2$ Пирсона (для четырехпольных таблиц – при ожидаемом явлении >10, с расчетом отношения шансов и его 95% ДИ; для многопольных – также критерий $\chi^2$). Анализ времени до события проводили методом Каплана–Майера (с построением ступенчатых кривых выживаемости) и регрессией Кокса. Для оценки влияния предикторов на моментный риск (hazard) рассчитывали отношение рисков (HR) и его 95% ДИ, а также значимость включенных в модель переменных. Для прогнозирования времени до регрессии ПМР была применена модель DeepSurv – нейросетевая архитектура для анализа выживаемости, выполнялась на языке Python с использованием библиотек: pandas (версия 2.0.3) для обработки данных, PyTorch (версия 2.1.0) scikit-learn (версия 1.3.0) – для предобработки данных и оценки моделей, matplotlib (версия 3.7.2) – для визуализации результатов. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

**Результаты**

В исследование включено 123 пациента (147 почечных единиц). Данные описательной

статистики приведены в табл. 1 (для количественных переменных) и табл. 2 (для качественных).

Медианный возраст детей на момент включения составил 21 месяц. В качестве предикторов спонтанной регрессии ПМР проанализированы параметры: пол, возраст манифестации заболевания, двусторонний рефлюкс, степень рефлюкса, ИДМ, удвоение верхних мочевыводящих путей. Разрешение ПМР отмечено в 36 случаях (24,5% от общего количества мочеточников).

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных

| Показатели | M±SD / Me | 95% ДИ / Q1-Q3 | n | min | max |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, Me (мес) | 21 | 11-32 | 123 | 1 | 38 |
| Длительность наблюдения, Me (мес) | 36 | 36-36 | 123 | 6 | 36 |
| ИДМ, M±SD | 0,46±0,17 | 0,44-0,48 | 147 | 0,11 | 0,81 |

Таблица 2

Описательная статистика категориальных переменных

| Показатели | Категории | Абс. | % | 95% ДИ |
|---|---|---|---|---|
| Пол (пациенты) | жен | 74 | 49,6 | 43,5-56,1 |
| | муж | 73 | 50,4 | 43,9-56,5 |
| ПМР с двух сторон (пациенты) | односторонний ПМР | 99 | 80,5 | 72,4-87,1 |
| | двусторонний ПМР | 48 | 19,5 | 12,9-27,6 |
| Степень ПМР (почечные единицы) | 1 | 40 | 27,2 | 21,9-33,2 |
| | 2 | 72 | 49,0 | 42,7-55,3 |
| | 3 | 13 | 8,8 | 5,5-12,9 |
| | 4 | 22 | 15,0 | 10,9-20,0 |
| Удвоение (почечные единицы) | нет | 121 | 82,3 | 77,4-87,1 |
| | да | 26 | 17,7 | 12,9-22,6 |
| Исход (почечные единицы) | Персистирование рефлюкса | 111 | 75,5 | 69,7-80,7 |
| | Регрессия рефлюкса | 36 | 24,5 | 19,3-30,3 |

При оценке предикторов спонтанной регрессии ПМР были получены результаты, представленные в табл. 3. Средний возраст в группе регрессии был значительно ниже и составил 8,0±4,7 месяца против 26,3±10,3 месяца в группе персистирования (p<0,001). Аналогичная тенденция наблюдалась и для ИДМ: 0,25±0,09 и 0,53±0,13 соответственно (p<0,001).

При анализе распределения степеней ПМР выявлено, что регрессия чаще наступала при рефлюксе 1-й (47,2%) и 2-й степени (50%), в то время как персистирование чаще наблюдалось при 3-й и 4-й степени. Среди пациентов с благоприятным исходом также статистически значимо преобладали лица мужского пола (75%, p<0,001), односторонний характер поражения (83,3%, p=0,027) и отсутствие удвоения верхних мочевыводящих путей (94,4%, p=0,03).

Поскольку ключевым параметром исхода являлось время до наступления спонтанной регрессии, для дальнейшего уточнения роли выявленных предикторов проведён анализ периодов до события, позволяющий оценить вероятность разрешения рефлюкса и влияние факторов на скорость этого процесса. Вероятность разрешения рефлюкса в зависимости от длительности наблюдения оценивали с помощью кривых Каплана–Майера. Для количественной оценки влияния клинических предикторов на мгновенный риск наступления события (hazard) использовалась пропорциональная модель рисков Кокса.

Таблица 3

Анализ предикторов в зависимости от исхода ПМР

| Предиктор | | Персистирование рефлюкса (n=111) | Регрессия рефлюкса (n=36) | p |
|---|---|---|---|---|
| Пол | Женский | 64 (57,7) | 9 (25) | < 0,001* |
| | Мужской | 47 (42,3) | 27 (75) | |
| Возраст, (мес) M±SD [95% ДИ] | | 26.3±10.3 [24,7-27,7] | 8.0±4.7 [6,7-9,3] | < 0,001* |
| ПМР с двух сторон | Нет | 69 (62,2) | 30 (83,3) | 0,027* |
| | да | 42 (37,8) | 6 (16,7) | |
| Степень ПМР | 1-ая | 23 (20,7) | 17 (47,2) | < 0,001* |
| | 2-ая | 54 (48,6) | 18 (50,0) | |
| | 3-я | 12 (10,8) | 1 (2,8) | |
| | 4-ая | 22 (19,8) | 0 (0,0) | |
| ИДМ M±SD [95% ДИ] | | 0,53±0,13 [0,51-0,55] | 0,25±0,09 [0,22-0,27] | < 0,001* |
| Удвоение | Нет | 87 (78,4) | 34 (94,4) | 0,03* |
| | Да | 24 (21,6) | 2 (5,6) | |

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Анализ стратифицированных кривых Каплана–Мейера по предикторам и однофакторный анализ показали, что двусторонний рефлюкс, возраст старше 2 лет, высокие степени ПМР, женский пол, удвоение верхних мочевыводящих путей статистически значимо связаны с повышенным риском сохранения ПМР (p< 0,05) (рис. 1, табл. 4).

Таблица 4

Статистическая значимость предикторов по данным однофакторного анализа

| Предиктор | Log-rank | p |
|---|---|---|
| Пол | 19,435 | <0,001* |
| Двусторонний ПМР | 5,773 | 0,016* |
| Возраст манифестации | 312,736 | <0,001* |
| Удвоение верхних мочевыводящих путей | 13,567 | <0,001* |
| Степень ПМР | 24,360 | <0,001* |

* – влияние предиктора статистически значимо (p <0,05)

Однофакторный анализ продемонстрировал наличие клинически и статистически значимых факторов, ассоциированных с персистированием ПМР. Для оценки их независимого вклада в вероятность разрешения рефлюкса был проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса) (табл. 5).

Анализ показал, что женский пол снижал шансы на спонтанное разрешение рефлюкса более чем в 3 раза (HR=3,284; p<0,001). В то же время такие предикторы, как возраст (HR=0,914; p=0,014), двустороннее поражение (HR=0,508; p=0,030), степень ПМР (HR=0,078; p=0,012), ИДМ (HR=0,280; p=0,004) и удвоение (HR=0,220; p=0,010), демонстрировали обратную связь, выступая в качестве протективных факторов, ассоциированных с более высокой вероятностью регрессии.

Таблица 5

Многофакторный анализ (регрессия Кокса) влияния предикторов на разрешение ПМР

| Фактор риска | Отношение рисков (HR) | 95% ДИ | p |
|---|---|---|---|
| Пол | 3,284 | 1,858-5,802 | < 0,001* |
| Возраст | 0,914 | 0,896-0,932 | 0,014* |
| Двусторонний ПМР | 0,508 | 0,275-0,936 | 0,030* |
| Степень ПМР | 0,078 | 0,011-0,569 | 0,012* |
| ИДМ | 0,280 | 0,184-0,431 | 0,004* |
| Удвоение верхних мочевыводящих путей | 0,220 | 0,069-0,701 | 0,010* |

* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

Учитывая гетерогенность клинических проявлений ПМР и потенциально сложный характер взаимосвязей между изучаемыми предикторами, для дальнейшего улучшения прогностической точности и выявления скрытых нелинейных закономерностей было принято решение дополнительно обучить модель DeepSurv. Данный подход, основанный на архитектуре нейронных сетей, позволяет моделировать функцию риска без априорных допущений о линейности влияния предикторов и характере их взаимодействий, что может способствовать повышению качества индивидуального прогнозирования спонтанной регрессии рефлюкса у детей раннего возраста.

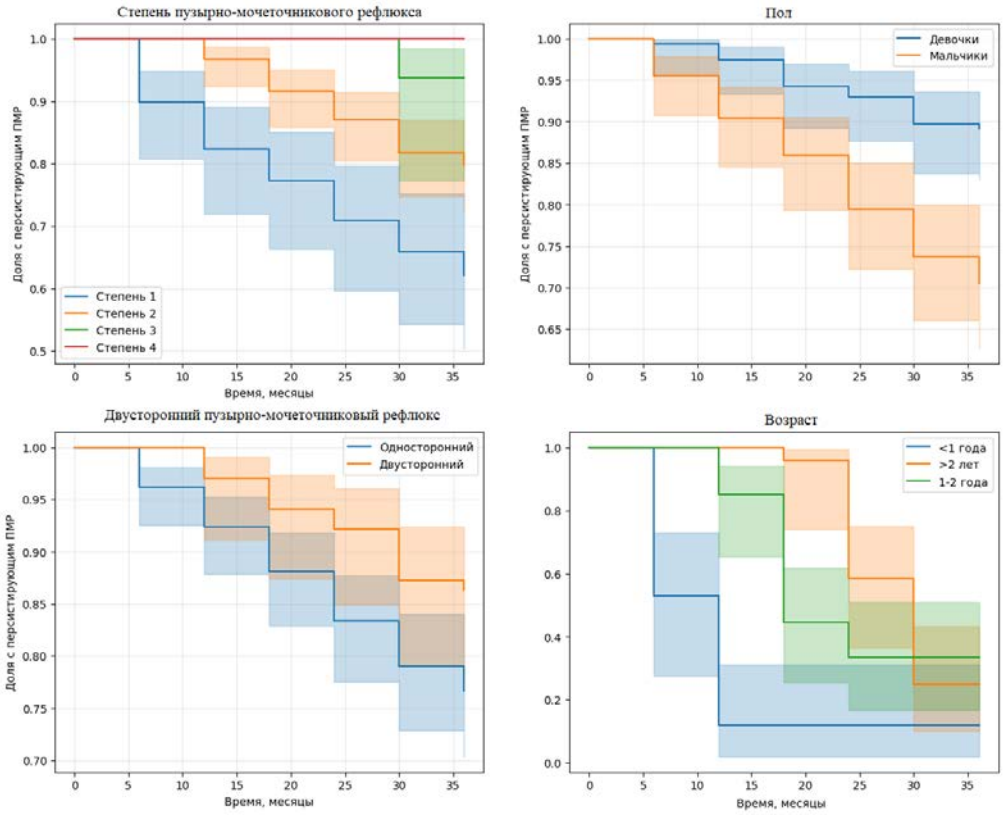



Рис. 1. Стратифицированные кривые Каплана–Мейера по предикторам

Модель DeepSurv представляет собой многослойный перцептрон с входным слоем, соответствующим 6 клиническим признакам: пол, возраст, наличие двустороннего ПМР, степень ПМР, ИДМ и наличие удвоения верхних мочевыводящих путей. Скрытая часть сети состояла из двух полносвязных слоёв с 32 и 16 нейронами соответственно, каждый из которых сопровождался пакетной нормализацией (batch normalization), функцией активации ReLU и слоем регуляризации dropout с вероятностью отсева 0,2 для предотвращения переобучения. Выходной слой содержал один нейрон с линейной функцией активации, соответствующий логарифму функции риска (log-hazard function).

После обучения нейросетевой модели DeepSurv на тренировочной выборке (112 почечных единиц) была проведена оценка её прогностической способности на тестовой выборке (35 почечных единиц). Процесс обучения модели отражает кривая обучения (рис. 2), демонстрирующая устойчивое снижение функции потерь (loss) с 0,625 до 0,450 на протяжении 200 эпох, что свидетельствует об успешной сходимости алгоритма без признаков переобучения. Дискриминационная способность модели оценивалась с помощью индекса конкордации Харрелла (C-index), который на тестовой выборке составил 0,977, что свидетельствует о практически идеальном ранжировании пациентов по риску персистирования ПМР. Для сравнительной оценки эффективности различных подходов к прогнозированию была дополнительно построена регрессионная модель Кокса. Индекс конкордации для модели Кокса составил 0,900.

Для оценки прогностической способности моделей была выполнена 5-кратная кросс-валидация на всей выборке (n=147). Модель DeepSurv продемонстрировала значимо более высокую прогностическую точность (C-index = 0,814±0,031) по сравнению со стандартной регрессией Кокса (0,745±0,043; p<0,01), регрессией Кокса с учётом взаимодействий (0,782±0,038) и методом Каплана–Майера (0,720) (рис. 3). Полученные результаты подтверждают преимущество нейросетевого подхода в моделировании сложных нелинейных взаимосвязей между клиническими предикторами и временем до спонтанной регрессии ПМР у детей раннего возраста.

Для интерпретации модели DeepSurv и определения вклада отдельных клинических факторов в прогноз был применён метод вычисления важности признаков (permutation feature importance). Данный подход позволяет оценить, насколько снижается точность модели при случайном перемешивании значений каждого признака, что отражает степень его влияния на прогностическую способность (рис. 4). Наибольшее снижение индекса конкордации наблюдалось при исключении ИДМ – C-index= 0,3845, что подтверждает ведущую роль данного параметра в прогнозировании спонтанной регрессии ПМР. Вторым по значимости предиктором оказалась степень ПМР (C-index=0,0800), за которой следовало наличие двустороннего поражения (C-index = 0,0743). Меньший, но статистически значимый вклад в прогноз вносил пол пациента (C-index = 0,0430), тогда как возраст и наличие удвоения верхних мочевыводящих путей продемонстрировали минимальное влияние на точность модели (C-index = 0,0049 и 0,0030 соответственно).

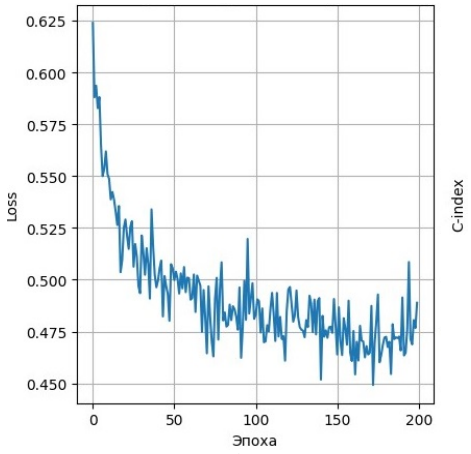


Рис. 2. Кривая обучения DeepSurv

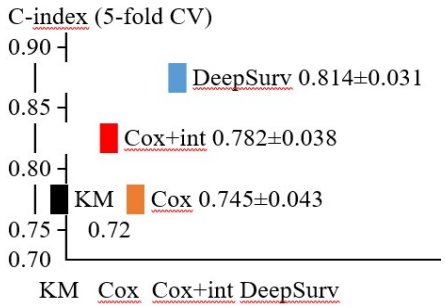


Рис. 3. Сравнение C-index моделей на 5-кратной кросс-валидации

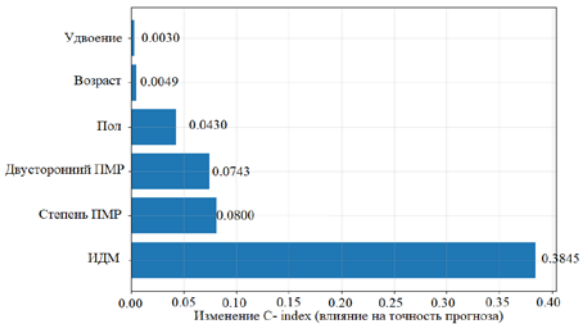


Рис. 4. Анализ важности признаков DeepSurv

Дополнительная оценка важности признаков с использованием метода SHAP (SHapley Additive exPlanations) подтвердила полученные результаты (рис. 5). Наибольший средний абсолютный вклад в предсказания модели вносили: ИДМ (1,84), степень ПМР (1,62), двусторонний ПМР (0,97), удвоение мочеточника (0,85). Меньшее влияние оказывали пол пациента (0,62) и возраст манифестации (0,41), что согласуется с результатами пермутационного анализа.

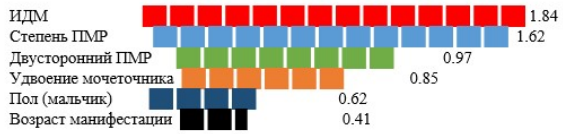



Рис. 5. Ранжирование предикторов по их вкладу в прогностическую модель DeepSurv (SHAP summary plot)

При сопоставлении результатов, полученных с помощью регрессионной модели Кокса и нейросетевой модели DeepSurv, выявлены определённые различия в оценке вклада отдельных предикторов в прогноз спонтанной регрессии ПМР (табл. 5 и рис. 4, 5). Данное наблюдение не является противоречием, а отражает принципиальные различия в методологических подходах и интерпретации результатов.

В регрессионной модели Кокса оцениваются направление и сила связи каждого фактора с интенсивностью наступления события (HR). В данном анализе все изучаемые предикторы продемонстрировали статистически значимое влияние: женский пол ассоциировался со снижением шансов на регрессию (HR>1), тогда как возраст, двустороннее поражение, степень ПМР, ИДМ и удвоение выступали в качестве протективных факторов (HR<1), увеличивающих вероятность спонтанного разрешения рефлюкса.

В модели DeepSurv с использованием метода вычисления важности признаков оценивается вклад каждого предиктора в прогностическую точность модели, то есть насколько сильно зависит качество прогноза от наличия данного фактора. Высокое значение C-index для ИДМ (0,3845) указывает на то, что этот параметр является ключевым для точного ранжирования пациентов по риску, тогда как умеренные значения для степени ПМР (0,0800) и двустороннего поражения (0,0743) свидетельствуют об их существенном, но меньшем вкладе в дискриминационную способность модели. Таким образом, полученные различия не противоречат, а взаимно дополняют друг друга, обеспечивая многомерное понимание роли изучаемых факторов. Регрессия Кокса позволяет оценить направление и статистическую значимость влияния каждого предиктора, тогда как DeepSurv выявляет их реальный вклад в прогностическую точность модели с учётом сложных нелинейных взаимодействий.

**Обсуждение**

Концепция консервативного ведения детей с ПМР основана на возможности его спонтанной регрессии по мере роста и созревания уретеровезикального соустья. Однако длительное ожидание разрешения рефлюкса (часто 24–60 месяцев) сопряжено с необходимостью антибиотикопрофилактики, повторных инвазивных обследований и риском развития осложнений при персистировании рефлюкса [11]. Именно поэтому клиническая значимость идентификации предикторов спонтанной регрессии обусловлена необходимостью персонализации тактики ведения: оптимизации сроков наблюдения у пациентов с высоким потенциалом регрессии и своевременным хирургическим лечением у пациентов с минимальными шансами на спонтанное разрешение.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что степени рефлюкса являются наиболее значимыми предикторами его спонтанного разрешения. В нашей работе частота регрессии при I–II степени составила 47,2 и 50,0% соответственно, тогда как при III–IV степени регрессия наблюдалась лишь в единичных случаях (2,8 и 0%). Полученные данные согласуются с результатами мета-анализа A. Basiri и соавт. (2023), согласно которому частота спонтанного разрешения составила 80% для I степени, 67% – для II степени, 49% – для III степени и лишь 23% – для IV степени [6].

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании роль индекса дилатации мочеточника. При многофакторном анализе ИДМ продемонстрировал выраженную обратную связь с риском персистирования (HR=0,280; 95% ДИ:0,184-0,431; p=0,004), причем методом SHAP-анализа установлен пороговый эффект: значения ИДМ ниже 0,28-0,32 ассоциировались с благоприятным прогнозом. Эти данные полностью соответствуют результатам A.M. Arlen, которые впервые валидировали ИДМ как предиктор ранней спонтанной регрессии ПМР, показав, что увеличение ИДМ на каждую единицу снижает шансы на разрешение рефлюкса в 2,3 раза [12]. В недавнем исследовании A. Khondker также подтверждено, что более высокий максимальный ИДМ ассоциирован с

меньшей вероятностью разрешения ПМР в течение года (HR=0,02; 95% ДИ 0,001-0,60; p=0,04) [13].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что младший возраст на момент диагностики ПМР является значимым предиктором спонтанной регрессии. В группе регрессии ПМР средний возраст составил 8,0±4,7 месяца против 26,3±10,3 месяца в группе персистирования (p<0,001). Это согласуется с современными представлениями о том, что наиболее интенсивное созревание уретеровезикального соустья происходит именно в первые годы жизни ребенка. Аналогичные результаты получены в работе M.J. Knudson, где возраст младше 2 лет был независимым предиктором ранней спонтанной регрессии [14].

В нашем исследовании мужской пол ассоциировался с более высокой вероятностью регрессии ПМР: среди пациентов с благоприятным исходом мальчики составили 75% против 42,3% в группе персистирования (p<0,001). При многофакторном анализе женский пол повышал риск персистирования более чем в 3 раза (HR=3,284; 95% ДИ:1,858-5,802; p<0,001). Эти данные согласуются с результатами S. Sjöström, которые показали, что у мальчиков с высокой степенью ПМР, диагностированного пренатально, частота спонтанного разрешения выше, чем у девочек [10]. Авторы объясняют это различиями в анатомии уретры и физиологии мочеиспускания, а также более высокой частотой транзиторной дисфункции мочевого пузыря у мальчиков первого года жизни.

Интерес представляют полученные нами данные о том, что двусторонний характер поражения (HR = 0,508; 95% ДИ: 0,275–0,936; p=0,030) и наличие удвоения (HR = 0,220; 95% ДИ: 0,069-0,701; p = 0,010) ассоциированы с более высокой вероятностью регрессии. На первый взгляд, эти результаты могут показаться контринтуитивными, однако они находят объяснение в рамках концепции анатомо-функциональной незрелости. Выраженная дилатация и двустороннее поражение у детей раннего возраста могут отражать не необратимые структурные изменения, а обратимую незрелость пузырно-мочеточникового соустья, что создает потенциал для его «созревания» по мере роста ребенка. Кроме того, двусторонний рефлюкс часто ассоциирован с транзиторной гиперактивностью детрузора, которая нивелируется в процессе созревания центральной и периферической нервной системы (в том числе миелинизации нервных волокон). Полученные нами данные требуют дальнейшего исследования на более крупных выборках.

Важной особенностью настоящего исследования явилось применение двух методологических подходов – классического регрессионного анализа Кокса и нейросетевой модели DeepSurv. Сравнительный анализ показал, что обе модели подтвердили ведущую роль ИДМ, степени ПМР и двустороннего поражения как ключевых предикторов спонтанной регрессии. Однако нейросетевая модель продемонстрировала более высокую прогностическую точность (C-index 0,814±0,031 против 0,745±0,043 для регрессии Кокса; p<0,01), что согласуется с данными A. Khondker, показавшими преимущество подходов машинного обучения в прогнозировании исходов ПМР [13].

*Клиническое значение и ограничения исследования.* Полученные результаты имеют важное практическое значение. Выявление пациентов с низкой вероятностью спонтанной регрессии (высокие значения ИДМ, высокие степени ПМР, возраст старше 2 лет, женский пол) позволяет своевременно рассматривать вопрос о хирургической коррекции, минимизируя риск инфекционных осложнений и формирования рефлюкс-нефропатии. С другой стороны, у пациентов с благоприятным прогнозом (низкие значения ИДМ, младший возраст, мужской пол, низкие степени рефлюкса) возможно более длительное консервативное ведение с обоснованным ожиданием спонтанного разрешения.

Ограничения настоящего исследования включают его одноцентровой характер и относительно небольшой объем выборки, особенно в подгруппе пациентов с регрессией ПМР (n=36). Кроме того, значительная часть пациентов выбывала из наблюдения после каждого контрольного обследования в связи с принятием решения о хирургическом лечении, что могло повлиять на оценку истинной частоты спонтанной регрессии. Для устранения этих ограничений целесообразно проведение многоцентровых проспективных исследований с большей выборкой и унифицированными протоколами наблюдения.

**Заключение**

Проведенное исследование позволило установить, что спонтанная регрессия ПМР у детей раннего возраста ассоциирована с комплексом клинико-анатомических факторов. Наиболее значимыми предикторами благоприятного исхода являются низкие значения ИДМ (ниже 0,28-0,32), возраст до 1 года,

мужской пол, низкие степени рефлюкса (I-II), односторонний характер поражения и отсутствие удвоения верхних мочевыводящих путей. Разработанная нейросетевая модель DeepSurv продемонстрировала высокую прогностическую точность (C-index 0,814), превосходящую классическую регрессию Кокса, что подтверждает целесообразность использования методов машинного обучения для индивидуализации прогноза.

***Сведения об авторах статьи:***

**Зоркин Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской нефроурологии, зав. урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

**Баязитов Римир Радикович** – к.м.н., с.н.с., детский хирург, детский уролог-андролог хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1. E-mail: krasik17@yandex.ru.

**Гурская Александра Сергеевна** – к.м.н., зав. хирургическим отделением новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы диагностики рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста / Н.М. Зайкова [и др.] // «Педиатрия» Журнал имени Г.Н. Сперанского». – 2020. Т. 99, №3.
2. Диагностика, течение и прогностические исходы пиелонефритов у детей / А.И. Смирнова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27 №6. – С. 435–440. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-6-435-440.
3. Клинические рекомендации Минздрава России «Инфекция мочевых путей» – возрастная категория: дети, 2024 г. – [Электронный ресурс] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/281_3 (дата обращения: 09.02.2026)
4. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology 2024. // C. Radmayr [et al.]. Eur Urol Focus. 2024. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines.
5. American Urological Association Pediatric Urology Guidelines. 2017. https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline#x3314.
6. What are the Effective Factors in Spontaneous Resolution Rate of Primary Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis and Systematic Review / A. Basiri [et al.] // Urol J. – 2023. – Dec 26;20(6):385-396. – doi: 10.22037/uj.v20i06.8095.
7. Прогнозирование спонтанного разрешения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / В. Дубров [и др.] // Наука и инновации. – 2021. – №10. – С. 77–83. – doi.org/10.29235/1818-9857-2021-10-77-83.
8. Spontaneous vesicoureteral reflux resolution curves based on ureteral diameter ratio / A.M. Arlen [et al.] // J Pediatr Urol. – 2023. – Aug;19(4):468.e1-468.e6. – doi: 10.1016/j.jpurol.2023.04.028.
9. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux / H. Miyakita [et al.] // Int J Urol. – 2020. – Jun;27(6):480-490. – doi: 10.1111/iju.14223.
10. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux / S. Sjöström [et al.] // Acta Paediatr. – 2021. – Jan;110(1):347-356. – doi: 10.1111/apa.15404.
11. Damm, T. The RiVUR Study Outcomes and Implications on the Management of Vesicoureteral Reflux / T. Damm, R. Mathews // Arch Nephrol Ren Stud. –2022;2(1):1-5.
12. Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux / Arlen AM [et al.] // J Pediatr Urol. – 2017. – Aug;13(4):383.e1-383.e6. – doi: 10.1016/j.jpurol.2017.01.012.
13. A machine learning-based approach for quantitative grading of vesicoureteral reflux from voiding cystourethrograms: Methods and proof of concept / A. Khondker [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2022. – Vol. 18. Issue 1. Pp. 78.e1-78.e7. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.10.009.
14. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux / M.J. Knudson [et al.] // J Urol. – 2007. – Oct;178(4 Pt 2):1684-8. – doi: 10.1016/j.juro.2007.03.161

## REFERENCES

1. Zaicova, N.M. [et al.]. Problems of reflux nephropathy diagnosis in infants. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (3). (In Russ.)
2. Smirnova, A.I. [et al.]. Diagnosis, course, and prognostic outcomes of pyelonephritis in children. Russian Pediatric Journal. 2024;27(6):435-440. (In Russ.) https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-6-435-440.
3. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Infektsiya mochevykh putei» - vozrastnaya kategoriya: deti, 2024. (*Urinary tract infection age group: children, 2024*) [Elektronnyi resurs] - https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/281_3 (data obrashcheniya: 09.02.2026) (In Russ.)
4. Radmayr, C. [et al.]. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology 2024. Eur Urol Focus. 2024. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
5. American Urological Association Pediatric Urology Guidelines 2017 https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline#x3314
6. Basiri, A [et al.]. What are the Effective Factors in Spontaneous Resolution Rate of Primary Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis and Systematic Review. Urol J. 2023 Dec 26;20(6):385-396. doi: 10.22037/uj.v20i06.8095.
7. Dubrov, V. [et al.]. Prediction of spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux in children. Science and Innovations. 2021;(10):77-83. (In Russ.) https://doi.org/10.29235/1818-9857-2021-10-77-83
8. Arlen, A.M. [et al.]. Spontaneous vesicoureteral reflux resolution curves based on ureteral diameter ratio. J Pediatr Urol. 2023 Aug;19(4):468.e1-468.e6. doi: 10.1016/j.jpurol.2023.04.028.
9. Miyakita, H. [et al.]. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. Int J Urol. 2020 Jun;27(6):480-490. doi: 10.1111/iju.14223.
10. Sjöström, S. [et al.]. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux. Acta Paediatr. 2021 Jan;110(1):347-356. doi: 10.1111/apa.15404. Epub 2020 Jun 28.
11. Damm, T., Mathews, R. The RiVUR Study Outcomes and Implications on the Management of Vesicoureteral Reflux. Arch Nephrol Ren Stud. 2022;2(1):1-5
12. Arlen, A.M. [et al.]. Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2017 Aug;13(4):383.e1-383.e6. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.01.012.
13. Khondker, A. [et al.]. A machine learning-based approach for quantitative grading of vesicoureteral reflux from voiding cystourethrograms: Methods and proof of concept. Journal of Pediatric Urology. Volume 18, Issue 1, 2022, Pages 78.e1-78.e7, https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.10.009.
14. Knudson, M.J. [et al.]. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1684-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.161

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-20-24
УДК 636.65-007.61:616-078
© Коллектив авторов, 2026

В.Н. Павлов, А.О. Самуэль, А.М. Пушкарев, М.Ф. Урманцев, В.О. Олайя

# РОЛЬ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ И ПАРАПРОСТАТИЧЕСКОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

***Резюме***
*Цель.* Определить роль простатической и парапростатической микробиоты в развитии инфекционно-воспалительных осложнений после трансректальной биопсии предстательной железы.
*Материал и методы.* В исследовании приняли участие 102 пациента с повышенными уровнями простатспецифического антигена и увеличенной простатой по результатам пальцевого ректального исследования. Анализировались результаты бактериологического посева из ткани простаты, содержимого уретры и прямой кишки, а также жалобы пациентов после взятия биопсии.
*Результаты.* Выявлена ассоциация между наличием бактериального роста из материала простаты и жалобами на кровь в моче (p=0,035). Также была определена взаимосвязь между повышенной частотой обращения к врачу по поводу жалоб пациентов (боль при мочеиспускании, внизу живота, кровь в моче, сперме, ректальное кровотечение) и частотой выявления *Escherichia coli* в материале простаты.
*Заключение.* Инфекционно-воспалительные осложнения после трансректальной биопсии предстательной железы связаны с повышенной частотой бактериального роста и выявления *Escherichia coli* в материале ткани простаты. В настоящем исследовании не было обнаружено связи местных и общих инфекционно-воспалительных осложнений трансректальной биопсии предстательной железы с повышенной частотой бактериального роста и выявления *Escherichia coli* в содержимом уретры и прямой кишки.
***Ключевые слова:*** простата, трансректальная биопсия, воспаление, *Escherichia coli.*

V.N. Pavlov, A.O. Samuel, A.M. Pushkarev, M.F. Urmantsev, V.O. Olaiya

# THE ROLE OF PROSTATIC AND PARAPROSTATIC MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY

**Abstract**
*Aim.* To determine the role of prostatic and paraprostatic microbiota in the development of infectious and inflammatory complications after transrectal prostate biopsy.
*Material and methods.* The study included 102 patients with elevated prostate-specific antigen levels and an enlarged prostate based on digital rectal examination (DRE). Bacterial culture results from prostate tissue, urethral and rectal contents, and patient complaints after biopsy were analyzed.
*Results.* An association was found between the presence of bacterial growth in prostate tissue and complaints of blood in the urine (p=0.035). An association was also found between increased frequency of physician visits for patient complaints (pain during urination, lower abdominal pain, blood in urine, blood in semen, rectal bleeding) and the detection rate of *Escherichia coli* in prostate tissue.
*Conclusions.* Infectious and inflammatory complications after transrectal prostate biopsy are associated with an increased frequency of bacterial growth and detection of Escherichia coli in prostate tissue. In this study, no association was found between local and systemic infectious and inflammatory complications of transrectal prostate biopsy and an increased frequency of bacterial growth and detection of *Escherichia coli* in urethral and rectal contents.
***Keywords:*** prostate, transrectal biopsy, inflammation, *Escherichia coli*.

## Введение

Трансректальная биопсия предстательной железы (ТРБПЖ) является рутинным методом диагностики рака простаты. По результатам биопсии примерно у 2,0-20% пациентов наблюдаются инфекционно-воспалительные осложнения с присоединением гематурии, цистита, урогенитальной инфекции, острого простатита, абсцесса простаты, орхоэпидимита и уросепсиса. Частота сепсиса, по результатам ТРБПЖ, составляет 0,2-2,0%. Постбиопсийная инфекция является частой причиной повторной госпитализации [1, 2].

В США отмечался рост постбиопсийных инфекций за период 2001-2007 гг. с 5,9% до 7,2%, но после этого периода данный показатель стабилизировался. Тем не менее выросло количество обращений в отделение неотложной помощи, а также число госпитализаций, включая госпитализацию в реанимационное отделение [3]. В исследовании В.А. Воробьева количество легких осложнений (по Clavien–Dindo I) после ТРБПЖ достигало 40%, однако осложнений II и более высоких степеней не наблюдалось [4].

Инфекционные осложнения после трансректальной биопсии простаты в основном связывают с возбудителем *Escherichia coli* [5]. Реже при посевах из прямой кишки обнаруживают ципрофлоксацин-чувствительные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Микробиота самой простаты может включать ряд условно патогенных микроорганизмов, в том числе *Enterobacteriaceae spp., Velionella spp., Mycobacterium spp., Helicobacter pylori, Porphyromonas spp., Pseudomonas aeruginosa,*

*Stenotrophomonas maltophilia*. Содержание транзиторных условно патогенных микроорганизмов (*Streptococcus spp., Bacterioidis fragilis, Bifidobacterium spp.* и др.) может быть заметно повышено [7].

Целью настоящей работы является установление роли простатической и парапростатической микробиоты в развитии инфекционно-воспалительных осложнений трансректальной биопсии простаты.

**Материал и методы**

С января 2024 по декабрь 2025 года в Клиники БГМУ было проведено проспективное клиническое исследование с изучением простатической и парапростатической микробиоты после проведения трансректальной биопсии простаты. В исследовании приняли участие 102 пациента. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании (ТРБПЖ, лабораторные исследования, анализ результатов).

Проводилась оценка микрофлоры посредством бактериального посева материала, взятого из ткани простаты и парапростатической области: из прямой кишки и уретры – до проведения ТРБПЖ и после простатэктомии. Также по результатам гистологического исследования оценивали биоптат по шкале Глиссона, определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА), выполнялись лабораторные тесты (общий анализ крови, биохимия крови), анализировались жалобы пациентов.

После проведения ТРБПЖ пациентам был назначен левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Критерием включения в исследование было повышение уровня ПСА и увеличение объема простаты по результатам пальцевого ректального исследования.

Результаты исследований аккумулировались в таблицах Excel и обрабатывались с использованием программы SPSS. Различия считались достоверными при уровне значимости $p>0,05$.

**Результаты**

Возраст пациентов варьировался в диапазоне 50-86 лет, средний возраст составил 67,28±7,66 года. Основные характеристики когорты и результаты лабораторных тестов представлены в табл. 1.

У двоих пациентов после ТРБПЖ определялся белок в моче (0,3 г/л и 0,76 г/л со слизью). После проведения биопсии были учтены жалобы и наблюдаемые пациентами симптомы, характерные для инфекционно- воспалительных осложнений ТРБПЖ (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика пациентов (n=102)

| Параметр | Результат |
|---|---|
| Возраст, лет | 67,28±7,66 |
| Объем простаты, см | 55,89±8,97 |
| Оценка по шкале Глиссона, G | 2,28±1,18 |
| ПСА, нг/мл | 8,74±4,62 |
| Гемоглобин, г/л | 136,65±22,74 |
| Эритроциты, $\times10^{12}$/л | 5,94±1,02 |
| Гематокрит, % | 43,93±6,84 |
| Тромбоциты, $\times10^{9}$/л | 241,33±62,25 |
| Лейкоциты, $\times10^{9}$/л | 7,45±2,17 |
| Лимфоциты, % | 24,64±1,96 |
| Моноциты, % | 6,59±1,11 |
| Общий белок, г/л | 68,62±6,29 |
| Глюкоза, моль/л | 7,03±7,23 |
| Мочевина, моль/л | 6,89±1,47 |
| Креатинин, моль/л | 96,14±14,52 |

Таблица 2

Осложнения после трансректальной биопсии простаты (n=102)

| Жалобы/симптомы | N (%) |
|---|---|
| Гипертермия | 51 (49,5) |
| Боль при мочеиспускании | 28 (27,2) |
| Боль внизу живота | 14 (13,7) |
| Боль в промежности и уретре | 20 (19,6) |
| Кровь в моче | 47 (45,6) |
| Кровь в сперме | 20 (19,4) |
| Ректальное кровотечение | 21 (20,6 ) |
| Обращение к врачу по поводу жалоб | 13 (12,6) |

Чаще всего пациенты жаловались на гипертермию (49,5%) и кровь в моче (45,6%), что может быть результатом воспаления, обусловленного микробиотой.

Также была проанализирована взаимосвязь между наличием бактериального роста при бактериологическом посеве и появлением жалоб после ТРБПЖ и простатэктомии (использовался критерий Хи-квадрат (табл. 3, 4)).

Таблица 3

Зависимость жалоб пациентов после ТРБПЖ от наличия бактериального роста (уровень значимости p для критерия Хи-квадрат)

| Жалобы | Материал для бактериологического посева | | |
|---|---|---|---|
| | Ткань простаты | Содержимое уретры | Содержимое прямой кишки |
| Гипертермия | 1,000 | 0,402 | 1,000 |
| Боль при мочеиспускании | 0,168 | 0,239 | 1,000 |
| Боль внизу живота | 0,955 | 0,378 | 1,000 |
| Боль в промежности и уретре | 0,389 | 0,155 | 1,000 |
| Кровь в моче | 0,035* | 0,542 | 1,000 |
| Кровь в сперме | 0,413 | 0,172 | 1,000 |
| Ректальное кровотечение | 0,360 | 0,935 | 1,000 |
| Обращение к врачу | 0,118 | 0,362 | 1,000 |

* – $p<0,05$.

При бактериальном посеве содержимого прямой кишки рост микроорганизмов наблюдался во всех случаях. Повышение температуры тела после ТРБПЖ не зависело от наличия или отсутствия бактериального роста при бактериологическом посеве любого материала (p>0,05).

Данные табл. 3 показали, что зависимость признака «кровь в моче» от положительного бактериального роста отмечалась только для материала биопсии простаты. Наличие воспаления простаты, обусловленного микроорганизмами, и отека ее ткани, вероятно, приводит к повреждению эндотелия сосудов, что может способствовать появлению крови в моче после ТРБПЖ. Не было выявлено ассоциаций между предъявляемыми пациентами жалобами и бактериальным ростом в биоматериалах, взятых из прямой кишки и уретры.

Таблица 4

Зависимость жалоб после простатэктомии от наличия бактериального роста (уровень значимости p для критерия Хи-квадрат)

| Жалобы | Материал для бактериологического посева | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ткань простаты | Содержимое уретры | Содержимое прямой кишки | Содержимое задней стенки уретры |
| Гипертермия | 1,000 | 0,333 | 0,186 | 0,330 |
| Боль при мочеиспускании | 0,370 | 0,211 | 0,799 | 0,678 |
| Боль внизу живота | 0,296 | 0,458 | 0,656 | 0,447 |
| Боль в промежности и уретре | 0,754 | 0,809 | 0,315 | 0,823 |
| Кровь в моче | 0,360 | 0,156 | 0,748 | 0,177 |
| Кровь в сперме | 0,730 | 0,455 | 0,391 | 0,547 |
| Ректальное кровотечение | 0,730 | 0,636 | 0,418 | 0,547 |
| Обращение к врачу | 0,296 | 0,753 | 0,656 | 0,390 |

После проведения простатэктомии достоверной взаимосвязи жалоб пациентов и бактериального роста не установлено, что, скорее всего, объясняется периоперационной антибиотикотерапией, подавляющей активность инфекции и связанного с нею инфекционно-воспалительного патогенеза.

Дополнительно были проанализированы потенциальные связи между наличием *Escherichia coli* в образцах после ТРБПЖ и жалобами пациентов (табл. 5).

Данные табл. 5 показывают, что наличие *Escherichia coli* в бактериальном посеве достоверно отличаются у пациентов, обращавшихся и не обращавшихся к врачу по поводу вышеуказанных жалоб. Причем выявление *Escherichia coli* в биопсийном материале простаты сопровождается повышением частоты обращений к врачу (17,31% против 6,8% при отсутствии *Escherichia coli* в посеве), в то время как наличие *Escherichia coli* в содержимом прямой кишки характеризуется снижением частоты обращения к врачу (10,42% против 50%). Таким образом, предварительные результаты указывают на то, что простатическая микробиота оказывает влияние на развитие инфекционно- воспалительных осложнений после ТРБПЖ, о чем свидетельствует достоверное повышение частоты жалоб (кровь в моче и обращении к врачу). Для парапростатической микробиоты подобное влияние не подтверждается, что может объясняться как отсутствием такой взаимосвязи, так и необходимостью проведения расширенных исследований.

Нами также была проанализирована корреляция уровня лейкоцитов с наличием бактериального роста и обнаружением *Escherichia coli* в исследуемых образцах (табл. 6). Данные свидетельствуют о том, что наличие бактериального роста (включая *Escherichia coli*) в разных биологических образцах не совпадает с повышенным содержанием лейкоцитов в крови, а также с гипертермией. Это указывает на отсутствие системной воспалительной реакции после процедуры ТРБПЖ.

Таблица 5

Зависимость жалоб от наличия Escherichia coli в образцах для бакпосева после ТРБПЖ (уровень значимости p для критерия Хи-квадрат)

| Жалобы | Материал для бактериологического посева | | |
|---|---|---|---|
| | Ткань простаты | Содержимое уретры | Содержимое прямой кишки |
| Гипертермия | 0,317 | 0,693 | 0,400 |
| Боль при мочеиспускании | 0,060 | 0,572 | 0,203 |
| Боль внизу живота | 0,100 | 0,487 | 0,838 |
| Боль в промежности и уретре | 0,795 | 0,883 | 0,176 |
| Кровь в моче | 0,200 | 0,418 | 0,843 |
| Кровь в сперме | 0,429 | 0,689 | 0,852 |
| Ректальное кровотечение | 0,643 | 0,560 | 0,436 |
| Обращение к врачу | 0,032* | 0,825 | 0,005* |

* – p<0,05.

Таблица 6

Уровень лейкоцитов при наличии или отсутствии бактериального роста и *Escherichia coli* в биологических образцах, $\times 10^9$/л

| Материал для бактериологического посева | Бактериальный рост | | Escherichia coli | |
|---|---|---|---|---|
| | + | - | + | - |
| Ткань простаты | 7,17±2,18 | 7,84±2,12 | 7,17±2,38 | 7,66±1,99 |
| p | 0,124 | | 0,256 | |
| Содержимое уретры | 7,20±1,78 | 8,96±3,51 | 7,19±1,70 | 7,73±2,57 |
| p | 0,004* | | 0,211 | |
| Содержимое прямой кишки | 7,45±2,17 | - | 7,36±2,17 | 8,88±1,83 |
| p | - | | 0,095 | |

Также был определен спектр выявленной микробиоты во всех образцах (табл. 7-9).

Как и ожидалось, чаще всего определялись: *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, а также различные виды стафилококков (чаще *Staphylococcus haemoliticus*), которые могут быть причиной инфекционно-воспалительных осложнений после проведения ТРБПЖ.

**Обсуждение**

Трансректальная биопсия предстательной железы сопровождается значительными рисками инфекционно-воспалительных осложнений, чаще всего связанных с определением фторхинолон-устойчивой *Escherichia coli* в фекальных образцах [8]. Эти осложнения сопровождаются жалобами на боли внизу живота, боль при мочеиспускании, появление крови в моче, прямой кишке и др. При этом частота обращений к врачу увеличивается.

Таблица 7

Частота выявления микроорганизмов в биопсии из ткани простаты

| Микроорганизмы | % |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 42,16 |
| *Enterococcus faecalis* | 13,73 |
| *Staphylococcus haemolyticus* | 4,90 |
| *Staphylococcus epidermidis* | 3,92 |
| *Staphylococcus hominis* | 5,88 |
| *Staphylococcus pettenkoferi* | 0,98 |
| *Staphylococcus capitis* | 0,98 |
| *Staphylococcus aureus* | 0,98 |
| *Acinetobacter baumannii* | 0,98 |
| *Micrococcus luteus* | 0,98 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 0,98 |
| *Corynebacterium amycolatum* | 0,98 |
| *Raoultella planticola* | 0,98 |
| Нет роста | 56,86 |

Таблица 8

Частота выявления микроорганизмов в содержимом уретры

| Микроорганизмы | % |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 50,98 |
| *Enterococcus faecalis* | 24,51 |
| *Staphylococcus haemolyticus* | 20,59 |
| *Staphylococcus epidermidis* | 9,80 |
| *Staphylococcus hominis* | 7,84 |
| *Staphylococcus capitis* | 1,96 |
| *Staphylococcus aureus* | 0,98 |
| *Staphylococcus caprae* | 1,96 |
| *Staphylococcus pettenkoferi* | 0,98 |
| *Staphylococcus capitis* | 1,96 |
| *Staphylococcus warneri* | 0,98 |
| *Streptococcus agalactiae* | 0,98 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 0,98 |
| *Micrococcus luteus* | 1,96 |
| *Bacillus subtilis* | 0,98 |
| *Acinetobacter baumannii* | 0,98 |
| *Corynebacterium amycolatum* | 1,96 |
| *Kocuria marina* | 0,98 |
| *Aerococcus viridans* | 0,98 |
| *Bacillus pumilus* | 1,96 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 0,98 |
| Нет роста | 14,71 |

Таблица 9

Частота выявления микроорганизмов в ректальном содержимом

| Микроорганизмы | % |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 94,12 |
| *Enterococcus faecalis* | 40,20 |
| *Staphylococcus haemolyticus* | 14,71 |
| *Staphylococcus aureus* | 2,94 |
| *Staphylococcus caprae* | 1,96 |
| *Staphylococcus hominis* | 5,88 |
| *Staphylococcus epidermidis* | 1,96 |
| *Staphylococcus capitis* | 0,98 |
| *Staphylococcus pettenkoferi* | 0,98 |
| *Streptococcus agalactiae* | 0,98 |
| *Acinetobacter baumannii* | 0,98 |
| *Micrococcus luteus* | 0,98 |
| *Bacillus subtilis* | 0,98 |
| *Bacillus pumilus* | 0,98 |
| *Corynebacterium amycolatum* | 1,96 |
| *Kocuria marina* | 0,98 |
| *Corynebacterium aurimucosum* | 0,98 |
| *Proteus mirabilis* | 0,98 |
| Нет роста | 7,84 |

В проведенных нами исследованиях наличие крови в моче после ТРБПЖ было достоверно связано с бактериальным ростом из образцов ткани простаты, а повышение частоты обращения к врачу по поводу вышеперечисленных жалоб ассоциировалось с повышенной частотой выявления *Escherichia coli* в ткани простаты. Не было обнаружено аналогичных связей для образцов содержимого уретры и прямой кишки, что, вероятно, требует проведения расширенного когортного исследования.

Эффективной мерой профилактики инфекционно-воспалительных осложнений ТРБПЖ является антибиотикотерапия, назначение которой приводит к снижению постранспректальных биопсийных инфекций с 8,0-87% до 3,0-8,6%, и чаще всего рекомендуют назначать фторхинолоны. Однако из-за распространения резистентности к фторхинолонам все чаще при профилактике ориентируются на чувствительность культуры, выявляемой в бактериологическом посеве [2]. Кроме того, подготовка прямой кишки с использованием повидон-йода позволяет уменьшить количество инфекционно-воспалительных осложнений ТРБПЖ.

В нашем исследовании не было диагностировано тяжелых (и умеренной тяжести) инфекционно- воспалительных осложнений. Антибиотикопрофилактика назначалась только после ТРБПЖ для предотвращения влия-

ния терапии на результаты бактериологических посевов. Все симптомы соответствовали легким проявлениям локальных воспалительных реакций и не были обнаружены системные воспалительные ответы (лейкоцитоз, гипертермия), ассоциированные с бактериальным ростом.

**Заключение.** Инфекционно-воспалительные осложнения после трансректальной биопсии предстательной железы связаны с повышенной частотой бактериального роста и выявлением *Escherichia coli* в биопсийном материале ткани простаты.

В настоящем исследовании не было обнаружено связи местных и общих инфекционно-воспалительных осложнений трансректальной биопсии предстательной железы с повышенной частотой бактериального роста и выявлением *Escherichia coli* в содержимом уретры и прямой кишки.

***Сведения об авторах статьи:***

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

**Акинйеми Олалекан Самуэль** – ассистент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: samuel0110@mail.ru.

**Пушкарев Алексей Михайлович** – д.м.н., профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkar967@yandex.ru.

**Урманцев Марат Фаязович** – д.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

**Виктор Оламипоси Олайя –** ординатор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olamummyvicky@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Применение фосфомицина в антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений биопсии предстательной железы / Н.А. Григорьев [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – №16, Т. 6. – С. 68–73. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73.
2. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directedprophylaxisoninfectiouscomplicationsaftertransrectalultrasound-guidedprostatebiopsy / P. Singh [et al.] // Investig Clin Urol. – 2017. – Vol. 58(5). – P. 365-370. – doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365.
3. Risk factors for infection after prostate biopsy in the United States/J.E. Shoag [et al.] // Urology. – 2019. – Vol. 138. – P. 113–118. – doi: 10.1016/j.urilogy.2019.12.023.
4. Сравнение трансректальной и трансперитонеальной биопсии предстательной железы: проспективное оригинальное исследование / В.А. Воробьев [и др.] // Consilium medicum. – 2025. – Т. 7. – С. 391–396. https://doi.org/10.26442/20751753.2025.7.203277.
5. Rectal, E. coli above ciprofloxacin ECOFF associate with infectious complications following prostate biopsy / I. Kalalahti [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2018. – Vol. 37(6). – P. 1055–1060. – doi: 10.1007/s10096-018-3217-7.
6. Batura, D. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora ofpatients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment ofinfections after biopsy/ D. Bature, G.G. Rao, P.B. Nielsen // BJU Int. – 2010. – Vol. 106(7). – P. 1017–20. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09294.x.
7. Микробиота секрета предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом / З.А. Кадыров [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 25. – С. 73–86. – doi: 10.62968/2070-9781-2024-25-1-73-86.
8. Fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among the rectal flora is the predominant risk factor for severe infection after transrectal ultrasound-guidedprostate biopsy: a prospective observational study / M. Holmbom [et al.] // Scand J Urol. – 2023. – Vol. 58. – P. 32–37. – doi: 10.2340/sju.v58.11920

## REFERENCES

1. Grigoriev N.A., Abdullin I.I., Loginov A.V., Zhilyaev E.V. Fosfomycin in antibiotic prophylaxis of infectious complications after biopsy of the prostate. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(6):68-73. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73.
2. Singh, P., Kumar, A., Yadav, S., Prakash, L., Nayak, B., Kumar, R., Kapil, A., Dogra, P.N. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectalultrasound-guided prostate biopsy. Investig Clin Urol. 2017;58(5):365-370. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365.
3. Shoag, J.E., Gaffney, C., Pantuck, M., Sun, T., Gorin, M., Schaeffer, E., Sedrakyan, A., Vickers, A., Hu, J. Risk factors for infection after prostate biopsy in the United States. Urology. 2019;138:113-118. doi: 10.1016/j.urilogy.2019.12.023.
4. Vorobev V.A., Akperov G.R., Baklanova O.V., Mickevich D.S., Kovalev E.V., Popov I.P., Azizov Z.S. Comparison of transrectal and transperineal prostate biopsy: a prospective comparative study. Consilium medicum.2025;(7):391-396. (in Russ) https://doi.org/10.26442/20751753.2025.7.203277.
5. KalalahtiI, Huotari K., Lahdensuo, K., Tarkka, E., Santti, H., Rannikko, A., Pätäri-Sampo, A. Rectal E.coli above ciprofloxacin ECOFF associate with infectious complications following prostate biopsy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018:37(6):1055-1060. doi: 10.1007/s10096-018-3217-7.
6. Batura, D., Rao, G.G., Nielsen, P.B. Prevalenceofantimicrobialresistancein intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications forprophylaxisandtreatmentofinfectionsafterbiopsy. BJU Int.2010;106(7):1017-20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09294.x.
7. Kadyrov Z.A., Faniev M.V., Ramishvili Sh.V., Stepanov V.S., Ignatev A.V., Mashaneishvili Sh.G. Microbiota of prostate secretion in patients with chronic abacterial prostatitis. Andrology and Genital Surgery. 2024;25(1):73-86. (In Russ.) https://doi.org/10.62968/2070-9781-2024-25-1-73-86
8. Holmbom, M., Forsberg, J., Fredrikson, M., Nilsson, M., Nilsson, L.E., Hanberger, H., Hällgren, A. Fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among therectalfloraisthepredominantriskfactorforsevereinfectionaftertransrectal ultrasound-guidedprostate biopsy: aprospective observational study. Scand J Urol. 2023;58:32-37. doi: 10.2340/sju.v58.11920.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-25-31
УДК 616.12-008.1
© О.А. Ефремова, Д.Д. Москалёва, Л.А. Камышникова, 2026

О.А. Ефремова, Д.Д. Москалёва, Л.А. Камышникова

# ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С УРОВНЯМИ УРОТЕНЗИНА II И АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

**Резюме**

Современный период развития кардиологии характеризуется активным исследованием влияния нейрогуморальных механизмов на возникновение и течение болезней сердца и сосудов. Нарушение равновесия между активирующими и снижающими давление механизмами имеет решающее значение в возникновении и дальнейшем течении артериальной гипертензии (АГ).

*Цель.* Изучение взаимосвязи нарушений сердечного ритма с уровнями уротензина II (УТ II) и ангиотензина II (АТ II) у больных артериальной гипертензией.

*Материал и методы*. Нами были отобраны 67 пациентов с АГ II стадии в возрасте от 34 до 77 лет, у которых имел место атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) – первая группа наблюдения. Во вторую группу вошли 65 больных АГ II стадии без окклюзий БЦА. В группу контроля вошли 32 здоровых человека.

*Результаты*. У пациентов первой группы количество суправентрикулярных аритмий в сутки прямо коррелировало с содержанием УТ II и уровнем АТ II. Суточное количество вентрикулярных преждевременных сокращений имело прямую корреляцию с сывороточной концентрацией УТ II и уровнем АТ II. Среди показателей суточного мониторинга АД желудочковые экстрасистолы прямо коррелировали с суточным систолическим артериальным давлением (САДсут) и с суточным диастолическим артериальным давлением (ДАДсут). Также прямая направленность связи данного типа аритмий наблюдалась с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщиной интима-медиального сегмента общей сонной артерии (ТИМС ОСА) и числом суправентрикулярных преждевременных сокращений.

У пациентов второй группы суточное количество суправентрикулярных экстрасистол прямо коррелировало с содержанием УТ II, уровнем АТ II и ИММЛЖ.

*Заключение.* Проведенный корреляционный анализ свидетельствует, что у больных АГ с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий (ОСП БЦА) сывороточный уровень УТ II достаточно плотно и положительно связан с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

***Ключевые слова*:** артериальная гипертензия, ангиотензин II, уротензин II, сердечный ритм, аритмии.

O.A. Efremova, D.D. Moskaleva, L.A. Kamyshnikova

# CORRELATION OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS WITH LEVELS OF UROTENSIN II AND ANGIOTENSIN II IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Abstract**

The current period of cardiology development is characterized by active research of the influence of neurohumoral mechanisms on the occurrence and course of the heart and vascular diseases. The imbalance between activating and reducing pressure mechanisms is crucial in the occurrence and further course of arterial hypertension.

*Aim.* To study the relationship of cardiac arrhythmias with the levels of urotensin II and angiotensin II in patients with arterial hypertension.

*Material and methods.* we selected 67 patients (aged 34 to 77 years old) with atherosclerosis of the brachiocephalic arteries - the first observation group. The second group included 65 patients with stage II hypertension without brachiocephalic arteries occlusions. The control group consisted of 32 people.

*Results.* In patients of the 1st observation group, the number of supraventricular arrhythmias per day was directly correlated with the content of urotensin II and the level of angiotensin II. The daily number of ventricular premature contractions was directly correlated with the serum concentration of urotensin II and the level of angiotensin II. Among the indicators of daily blood pressure monitoring, ventricular extrasystoles were directly correlated with the daily systolic blood pressure and the daily diastolic blood pressure. Also, the direct direction of the relationship of this type of arrhythmias was observed with the left ventricular myocardial mass index, the thickness of the interventricular septum, the thickness of the posterior wall of the left ventricle, the thickness of the intima-medial segment of the common carotid artery and the number of supraventricular premature contractions. In patients of the second observation group, the daily number of supraventricular extrasystoles was directly correlated with the content of urotensin II, the level of angiotensin II and left ventricular myocardial mass index.

*Conclusions.* The conducted correlation analysis shows that in patients with arterial hypertension against occlusive-stenotic lesions of the brachiocephalic arteries, the serum level of urotensin II is quite tightly and positively associated with the indicators of 24-hour blood pressure monitoring.

***Keywords*:** arterial hypertension, angiotensin II, urotensin II, heart rate, arrhythmias.

## Введение

Ангиотензин II (АТ II) играет важную роль в регуляции гомеостаза организма, обладает мощной вазоконстрикторной активностью, приводит к накоплению медиаторов воспаления и пролиферации/миграции клеток сосудов. Уротензин II (УТ II) выполняет ключевую функцию в развитии атеросклероза, способствует формированию пенистых клеток путем регуляции холестеринового метаболизма и молекул воспаления. В настоящее время недостаточно изучена активность этих медиаторов во взаимосвязи со структурно-функциональными показателями сердца, параметрами суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных арте-

риальной гипертензией (АГ) с сопутствующим атеросклерозом сонных артерий [3-5].

Zhang N.N. и соавт. (2022) исследовали влияние УТ II на функцию автоматизма сердца. Установлено, что этот вазоконстриктор приводит к увеличению концентрации цитозольного Ca2+ в нейронах двойного ядра продолговатого мозга. Кроме того, УТ II вызывает деполяризацию культивируемых сердечных парасимпатических нейронов. Микроинъекция возрастающих концентраций данного пептида в двойное ядро провоцировала дозозависимую брадикардию у крыс. Это указывает на активацию холинергического пути, ответственного за контроль уровня ЧСС [11].

Таким образом, устойчивый интерес к проблеме изучения новых факторов возникновения и прогрессирования гипертензии обусловливает необходимость дальнейшего исследования роли УТ II в патогенезе этого заболевания, субклиническом поражении органов-мишеней, а также поиск средств медикаментозного воздействия на активность данного вазоактивного пептида.

Целью нашего исследования было изучение структурно-функциональных показателей сердца, параметров суточного мониторирования артериального давления во взаимосвязи с уровнями УТ II и АТ II у больных артериальной гипертензией с каротидным атеросклерозом.

**Материал и методы**

Участниками исследования стали 132 пациента с артериальной гипертензией II стадии, I–III степеней тяжести согласно Российскому обществу кардиологов, Европейским обществам кардиологии и гипертонии. Все пациенты лечились в кардиологическом отделении городской больницы №2 г. Белгорода в период с 2020 по 2023 годы, их возраст находился в диапазоне от 34 до 77 лет. Контрольная группа была представлена 32 пациентами, среди которых 15 мужчин и 17 женщин, средний возраст их составил 50,42±1,43 года.

*Дизайн исследования.* Для достижения целей и выполнения задач исследования пациентам назначались препараты, снижающие артериальное давление, относящиеся к препаратам первой линии терапии: блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан в дозировке 8-16 мг ежедневно и антагонист кальция лерканидипин в суточной дозе 10-20 мг. Если в первую неделю лечения не наблюдалось снижения артериального давления минимум на 10%, то в схему лечения дополнительно вводился диуретический препарат индапамид в дозе 1,5 мг/сутки. Длительность терапевтического наблюдения составляла 12 недель.

Все участники исследования были случайным образом разделены на четыре подгруппы в зависимости от используемой терапии:

Первая подгруппа (n=32): пациенты с артериальной гипертензией, связанной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий, этим пациентам назначался кандесартан.

Вторая подгруппа (n=33): пациенты с артериальной гипертензией и сопутствующим атеросклерозом сонных артерий, принимающие лерканидипин.

Третья подгруппа (n=33): пациенты с изолированной артериальной гипертензией II стадии, принимающие кандесартан.

Четвертая подгруппа (n=34): пациенты с артериальной гипертензией II стадии, принимающие лерканидипин.

По основным характеристикам (по среднему возрасту, полу, длительности заболевания, уровню амбулаторного артериального давления и частоты сердечных сокращений) группы оказались сопоставимы друг с другом.

*Критериями включения* пациентов в исследование были наличие АГ II стадии и возраст старше 18 лет.

*Критерии исключения* – вторичные артериальные гипертензии; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); ишемическая болезнь сердца (ИБС); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса (по классификации NYHA); наличие искусственного водителя ритма; фибрилляция предсердий; наличие злокачественных новообразований.

*Методы регистрации исходов.* Диагноз артериальная гипертензия был подтвержден после исключения вторичных АГ согласно рекомендациям Российского общества кардиологов.

Комплексное обследование больных АГ проводилось в начале исследования и через 12 недель лечения.

Все пациенты подверглись ультразвуковому исследованию брахиоцефальных артерий с использованием импульсно-волновых методов, по итогам которых сформировали основную группу из 67 человек с толщиной комплекса интим-медиа общей сонной артерии 1,4 мм и больше (при норме 0,9 мм). Вторую группу составили 65 пациентов с артериальной гипертонией II степени без стенозов и закупорок указанных сосудов.

С целью исключения ИБС больным выполнялось велоэргометрическое исследование.

Диагностирование нарушений сердечного ритма и проводимости осуществлялось посредством холтеровского суточного мониторинга электрокардиограммы. Во время процедуры пациенты следовали обычному распорядку дня. Мониторинг продолжался в течение суток. Одновременно с исследованием участники вели личный дневник, фиксируя собственные действия и самочувствие в конкретные моменты регистрации ЭКГ, что позволяло сопоставлять полученные кардиографические данные с активностью и состоянием самих пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что у каждого обследованного пациента наблюдалось повреждение органов-мишеней артериальной гипертензии, проявлявшееся следующим образом: гипертрофия сердечной мышцы левого желудочка была зафиксирована у 79% участников, утолщение интимо-медиального слоя общей сонной артерии превышало отметку 0,9 мм у 64%, гипертоническая ретинальная ангиопатия обнаруживалась у 35%, наличие микроальбуминурии или незначительное повышение уровня креатинина в сыворотке крови отмечались у 22%. Эти признаки подтверждают диагноз артериальная гипертензия II ст.

Забор венозной крови для проведения иммуноферментного анализа осуществлялся утром натощак в промежуток времени с 8 до 9 часов. Образцы сыворотки были получены путем отделения эритроцитов методом центрифугирования. Измерение концентрации веществ УТ II и АТ II в образцах крови проводилось специалистами Центральной научно-исследовательской лаборатории Оренбургского государственного медицинского университета с применением фотометрического иммуноферментного анализатора марки «Sirio S» производства Италии и реагентов компании Peninsula (США).

Статистическую обработку результатов исследований выполняли в программе «STATISTICA 6.0». Для проведения ROC-анализа была использована демоверсия комплекта статистических программ MedCalc. Для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

**Результаты и обсуждение**

Установлено, что число наджелудочковых аритмий в течение суток находилось в прямой зависимости от концентрации вещества УТ II (коэффициент корреляции $r = +0,67$, $p<0,01$) и уровня АТ II ($r = +0,56$, $p<0,01$). Количество зарегистрированных в сутки желудочковых экстрасистолий демонстрировало аналогичную положительную связь с содержанием УТ II в сыворотке крови ($r = +0,80$, $p < 0,01$) и уровнем АТ II ($r = +0,63$, $p<0,01$). Помимо этого, частота желудочковых экстрасистолий оказалась положительно связанной с такими параметрами суточного артериального давления, как среднее систолическое давление (САДсут, $r = +0,37$, $p<0,05$) и среднее диастолическое давление (ДАДсут, $r = +0,37$, $p<0,05$). Кроме того, эта форма нарушения ритма имела значимую положительную корреляцию с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, $r = +0,43$, $p<0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП, $r = +0,38$, $p<0,05$), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, $r = +0,39$, $p<0,05$), толщиной интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМС ОСА, $r = +0,48$, $p<0,01$), а также количеством суправентрикулярных экстрасистолий ($r = +0,36$, $p<0,05$) (табл. 1).

Следовательно, у пациентов с артериальной гипертензией, сопровождающейся атеросклерозом сонных артерий, выявлены выраженные корреляционные взаимосвязи между изменениями сердечно-сосудистой системы, результатами суточного мониторирования артериального давления, нарушениями сердечного ритма и активацией нейрогормональных механизмов регуляции.

Во второй группе пациентов суточное количество наджелудочковых экстрасистолий прямо связано с уровнем УТ II (коэффициент корреляции $r = +0,45$, $p<0,05$), концентрацией АТ II ($r=+0,43$, $p<0,05$) и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, $r = +0,35$, $p<0,05$) (табл. 2).

Таким образом, у пациентов второй группы установлены четкие корреляционные отношения между характеристиками суточного мониторирования артериального давления, процессами кардиоваскулярного ремоделирования, нарушениями сердечного ритма и уровнем циркулирующих УТ II и АТ II.

Чтобы оценить роль УТ II в развитии структурных изменений сердца у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим поражением брахиоцефальных артерий, проводился регрессионный анализ, где концентрация УТ II рассматривалась как предиктор (независимая переменная).

Важно подчеркнуть, что существует высокая степень положительной корреляционной связи между уровнем УТ II и частотой возникновения одиночных желудочковых экстрасистолий у пациентов с артериальной

гипертонией II стадии и осложненным атеросклерозом брахиоцефальных артерий (коэффициент корреляции r = +0,80, p < 0,01). Это обстоятельство обусловливает целесообразность проведения дополнительного регрессионного анализа, в рамках которого в качестве целевой (зависимой) переменной принимается средний показатель количества желудочковых преждевременных сокращений (рис. 1).

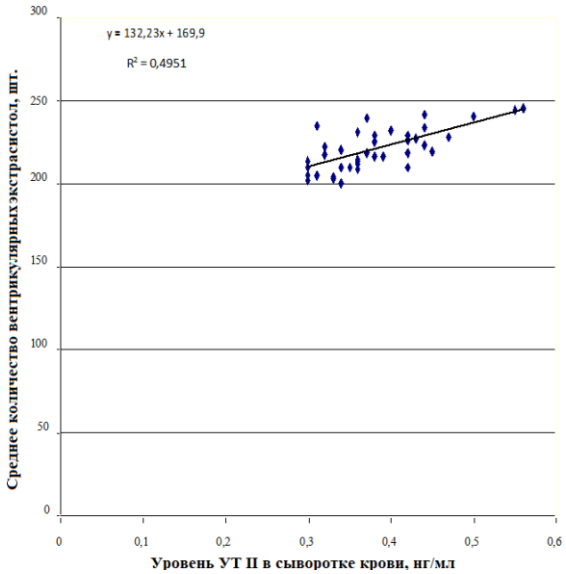



Рис. 1. Результаты парного регрессионного анализа зависимости среднего количества вентрикулярных экстрасистол от концентрации УТ II у больных гипертонической болезнью с каротидным атеросклерозом до лечения

Анализ показал, что существует первоначальная взаимосвязь между уровнем УТ II в сыворотке крови и количеством желудочковых экстрасистолий у пациентов с артериальной гипертонией и осложнением в виде поражения брахиоцефальных артерий. Эта зависимость имеет прямо пропорциональный характер, причем регрессионное уравнение демонстрирует, что увеличение концентрации УТ II на каждые 0,1 нг/мл сопровождается ростом частоты желудочковых экстрасистолий примерно на 14 единиц с вероятностью порядка 50%. Значению средней величины желудочковых экстрасистолий равному 200 в сутки соответствует сывороточная концентрация УТ II около 0,25 нг/мл. Используя пороговые значения, рассчитанные методом ROC-анализа, предлагается методический подход («дерево решений») для диагностики у пациентов с артериальной гипертонией II стадии, основываясь на уровне УТ II в сыворотке крови (рис. 2).

Можно предполагать наличие кардиоваскулярного ремоделирования и значимого количества преждевременных сердечных сокращений у пациентов с АГ II ст. и сывороточным уровнем УТ II≥0,28 нг/мл.

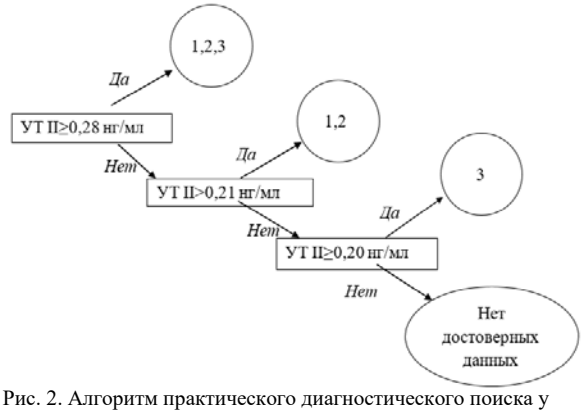



Рис. 2. Алгоритм практического диагностического поиска у пациентов с АГ II ст.: 1 – наличие выраженной гипертрофии ЛЖ; 2 – наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий; 3 – наличие клинически значимой экстрасистолии

По уровню УТ II 0,20-0,21 нг/мл можно предусмотреть лишь достоверное увеличение суточного количества преждевременных сокращений сердца у больных АГ II ст.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ свидетельствует, что у больных АГ с обструктивным поражением брахиоцефальных артерий (ОСП БЦА) сывороточный уровень УТ II достаточно плотно и положительно связан с количеством наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Парный регрессионный анализ подтвердил патогенетическую роль УТ II в кардиальном ремоделировании и аритмогенезе (табл. 1,2).

Электрокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка были обнаружены у 69% пациентов. Также наблюдались различные нарушения ритма и проводимости: неполная блокада правой ножки и передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса – у 8% больных; единичные суправентрикулярные или желудочковые экстрасистолы – у 6% пациентов с АГ.

В отличие от первой группы наблюдения во второй клинической группе у 12 (18%) пациентов наблюдались суправентрикулярные экстрасистолы, у 4 (6%) пациентов – преждевременные сокращения желудочков и у 4 (6%) больных были зарегистрированы эпизоды ФП. У остальных обследованных в обеих группах наблюдения количество как наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол оказалось меньше статистической нормы. Контрольная группа характеризовалась наличием суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол в клинически незначимом количестве: у 5 (15%) и 4 (12%) человек соответственно.

Таблица 1

Корреляционная матрица взаимосвязи между изучаемыми показателями у больных первой группы наблюдения

| Показатель | | УТ II | АТ II | САД сут | ДАД сут | ИММЛЖ | Вар САД сут | Вар ДАД сут | ТМЖП | ТЗСЛЖ | ТИМС | Vmax | RI | PI | Супра-вентр. экстра-сист. | Вентр. экстра-сист. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| УТ II | r | | | | | | | | | | | | | | | |
| | P | | | | | | | | | | | | | | | |
| АТ II | r | +0,63 | | | | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | | | | | | | | | | | | | | |
| САДсут | r | +0,78 | +0,76 | | | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | | | | | | | | | | | | | |
| ДАДсут | r | +0,67 | +0,24 | +0,77 | | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | | | | | | | | | | | | |
| ИММЛЖ | r | +0,89 | +0,75 | +0,89 | +0,30 | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | 0,58 | | | | | | | | | | | |
| варСАДсут | r | +0,56 | +0,67 | +0,54 | +0,18 | +0,31 | | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | 0,62 | 0,54 | | | | | | | | | | |
| варДАДсут | r | +0,63 | +0,60 | +0,63 | +0,56 | +0,25 | +0,91 | | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | 0,59 | <0,01 | | | | | | | | | |
| ТМЖП | r | +0,55 | +0,62 | +0,51 | +0,34 | +0,34 | +0,74 | +0,66 | | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | 0,56 | 0,61 | <0,01 | <0,01 | | | | | | | | |
| ТЗСЛЖ | r | +0,64 | +0,66 | +0,58 | +0,60 | +0,28 | +0,53 | +0,41 | +0,73 | | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | 0,73 | <0,01 | <0,05 | <0,01 | | | | | | | |
| ТИМС | r | +0,91 | +0,74 | +0,55 | +0,47 | +0,37 | +0,55 | +0,68 | +0,23 | +0,48 | | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,05 | <0,05 | 0,61 | 0,67 | <0,05 | | | | | | |
| Vmax | r | -0,69 | -0,56 | -0,24 | -0,53 | -0,51 | -0,59 | -0,51 | -0,24 | -0,19 | -0,47 | | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | 0,52 | <0,01 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,65 | 0,71 | <0,05 | | | | | |
| RI | r | +0,82 | +0,56 | +0,29 | +0,22 | +0,21 | +0,14 | +0,25 | +0,33 | +0,36 | +0,54 | -0,31 | | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | 0,54 | 0,58 | 0,65 | 0,97 | 0,87 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,61 | | | | |
| PI | r | -0,63 | -0,50 | -0,25 | -0,28 | -0,16 | -0,20 | -0,35 | -0,19 | -0,21 | -0,21 | +0,28 | -0,17 | | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | 0,60 | 0,66 | 0,86 | 0,75 | <0,05 | 0,66 | 0,53 | 0,53 | 0,51 | 0,55 | | | |
| Суправентр. экстрасист. | r | +0,67 | +0,56 | +0,27 | +0,31 | +0,49 | +0,24 | +0,27 | +0,34 | +0,37 | +0,51 | -0,26 | +0,24 | -0,17 | | |
| | P | <0,01 | <0,01 | 0,54 | 0,55 | <0,05 | 0,63 | 0,66 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,61 | 0,59 | 0,72 | | |
| Вентр. экстрасист. | r | +0,80 | +0,63 | +0,37 | +0,37 | +0,43 | +0,31 | +0,25 | +0,38 | +0,39 | +0,48 | -0,29 | +0,33 | -0,16 | +0,36 | |
| | P | <0,01 | <0,01 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,53 | 0,55 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,58 | 0,53 | 0,69 | <0,05 | |

Таблица 2

Корреляционная матрица взаимосвязи между изучаемыми показателями у больных второй группы наблюдения

| Показатель | | УТ II | АТ II | САДсут | ДАДсут | ИММЛЖ | варСАДсут | варДАДсут | ТМЖП | ТЗСЛЖ | ИМС | Vmax | RI | PI | Супра-вентр. экстра-сист. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| УТ II | r | | | | | | | | | | | | | | |
| | P | | | | | | | | | | | | | | |
| АТ II | r | +0,53 | | | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,05 | | | | | | | | | | | | | |
| САДсут | r | +0,49 | +0,57 | | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | | | | | | | | | | | | |
| ДАДсут | r | +0,46 | +0,23 | +0,45 | | | | | | | | | | | |
| | P | <0,05 | 0,54 | <0,05 | | | | | | | | | | | |
| ИММЛЖ | r | +0,51 | +0,49 | +0,30 | +0,31 | | | | | | | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | 0,59 | 0,58 | | | | | | | | | | |
| варСАДсут | r | +0,41 | +0,43 | +0,40 | +0,33 | +0,20 | | | | | | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,54 | | | | | | | | | |
| варДАДсут | r | +0,24 | +0,36 | +0,23 | +0,37 | +0,25 | +0,47 | | | | | | | | |
| | P | 0,54 | <0,05 | 0,61 | <0,05 | 0,58 | <0,05 | | | | | | | | |
| ТМЖП | r | +0,45 | +0,41 | +0,41 | +0,24 | +0,20 | +0,53 | +0,36 | | | | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,58 | 0,61 | <0,05 | <0,05 | | | | | | | |
| ТЗСЛЖ | r | +0,38 | +0,24 | +0,38 | +0,19 | +0,23 | +0,54 | +0,33 | +0,43 | | | | | | |
| | P | <0,05 | 0,55 | <0,05 | 0,72 | 0,73 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | | | | | | |
| ТИМС | r | +0,56 | +0,53 | +0,55 | +0,43 | +0,35 | +0,56 | +0,19 | +0,19 | +0,18 | | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,61 | 0,69 | 0,54 | | | | | |
| Vmax | r | -0,36 | -0,35 | -0,26 | -0,33 | -0,40 | -0,29 | -0,51 | -0,25 | -0,20 | -0,34 | | | | |
| | P | <0,05 | <0,05 | 0,52 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,63 | 0,68 | <0,05 | | | | |
| RI | r | +0,18 | +0,16 | +0,31 | +0,21 | +0,20 | +0,14 | +0,23 | +0,37 | +0,14 | +0,35 | -0,29 | | | |
| | P | 0,61 | 0,66 | 0,54 | 0,60 | 0,66 | 0,86 | 0,76 | <0,05 | 0,72 | <0,05 | 0,63 | | | |
| PI | r | -0,24 | -0,20 | -0,33 | -0,23 | -0,15 | -0,19 | -0,29 | -0,15 | -0,17 | -0,17 | +0,24 | -0,18 | | |
| | P | 0,53 | 0,57 | 0,60 | 0,68 | 0,88 | 0,76 | 0,52 | 0,68 | 0,56 | 0,55 | 0,54 | 0,57 | | |
| Суправентр. экстра-сист. | r | +0,45 | +0,43 | +0,31 | +0,30 | +0,35 | +0,25 | +0,31 | +0,27 | +0,24 | +0,27 | -0,17 | +0,28 | -0,15 | |
| | P | <0,05 | <0,05 | 0,50 | 0,52 | <0,05 | 0,66 | 0,62 | 0,53 | 0,59 | 0,52 | 0,51 | 0,54 | 0,64 | |

Среди нарушений функции проводимости у 6 пациентов первой группы обнаружили атриовентрикулярную блокаду I ст. При этом 4 пациента с данным типом блокады сердца были в возрасте от 60 до 75 лет со II-III ст. тяжести АГ, а 2 пациента – молодого возраста с мягкой АГ. По гендерному признаку больные первой группы с атриовентрикулярной блокадой I ст. распределились поровну: 3 пациента – женщины, 3 – мужчины. Больные АГ II ст. с ОСП БЦА характеризовались наличием у 1 пациента молодого возраста, мужского пола, с мягкой АГ блокады правой ножки пучка Гиса. Среди обследованных второй группы наблюдения было обнаружено 2 случая атриовентрикулярной блокады I ст. у пожилых мужчин с III ст. АГ. Количественный анализ структуры нарушений сердечного ритма (табл. 3) был проведен только у лиц с наличием клинически значимых аритмий. По наджелудочковым аритмиям первая группа исследования преобладала над второй клинической группой на 18,2% ($p>0,05$), а над контрольной выборкой – в 4,3 раза ($p<0,001$). Градация желудочковых нарушений ритма проводилась по Ryan. При этом у пациентов с АГ, ассоциированной с ОСП БЦА по сравнению с больными АГ II ст. и контролем имело место достоверно большее количество эпизодов единичных вентрикулярных экстрасистол – на 48,5% ($p<0,05$) и в 11,2 раза ($p<0,001$) соответственно.

Таблица 3

Количественная характеристика нарушений сердечного ритма, Me (Q25; Q75)

| Аритмии | Количество аритмий в сутки | | |
|---|---|---|---|
| | Контрольная группа | I группа | II группа |
| Суправентрикулярные аритмии (шт.) | 81 (61; 95) | 337 (267; 393)* | 288 (228; 310)* |
| Единичные желужочковые экстрасистолы (шт.) | 30 (26; 37) | 306 (295; 317)*# | 209 (204; 223)* |
| Полиморфные желудочковые экстрасистолы (шт.) | – | 32 (24; 36) | 22 (19; 24) |
| Парные желудочковые экстрасистолы (шт.) | – | 22 (19; 24)** | 6 (4; 7) |
| Эпизоды желудочковой тахикардии (шт.) | – | 4 (2; 6) | – |

* Достоверная разница с группой контроля ($p<0,001$); ** Статистически значимые отличия со второй группой ($p<0,05$).

**Заключение**

Для пациентов с артериальной гипертензией характерны разнообразные нарушения сердечного ритма различной формы как наджелудочковые, так и желудочковые формы, среди которых встречаются экстрасистолия, фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия и даже внезапная аритмогенная смерть.

В нашем исследовании проанализированы результаты тех пациентов, у которых среднее число суправентрикулярных или вентрикулярных экстрасистол составляло более 200 в сутки. Мы диагностировали наличие наджелудочковых экстрасистол у 37% и желудочковых преждевременных сердечных сокращений у 10% пациентов первой клинической группы. У пациентов второй группы нарушения сердечного ритма распределились следующим образом: 18% (наджелудочковых экстрасистол) и 6% (желудочковых) соответственно. Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии наблюдались у 5% пациентов с АГ II ст. в сочетании с каротидным атеросклерозом при отсутствии данного типа аритмии у больных второй группы наблюдения. Нами не установлены достоверные различия по количеству наджелудочковых аритмий между группами наблюдения.

В проведенных клинических исследованиях доказано, что АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП. Установлено, что у пациентов с увеличенной толщиной интима-медиа сосудов (ТИМС) (>0,90мм) чаще встречалась постоянная/персистирующая ФП и оценка по CHA2DS2-Vasc $\geq 2$ ($p<0,0001$) по сравнению с нормальными ТИМС. В Роттердамском исследовании было установлено, что атеросклероз у пациентов без явной атеросклеротической болезни является независимым фактором риска развития ФП. К тому же агрессивное лечение бессимптомного атеросклероза может предупредить развитие данного типа аритмии.

Исходя из описанного выше, можно сделать вывод: если содержание вещества УТ II в сыворотке крови пациентов с артериальной гипертонией II стадии превышает 0,3 нг/мл, то это должно расцениваться как признак риска развития атеросклероза и возможных нарушений сердечного ритма. В таком случае рекомендуется обследование, включающее цветовую импульсно-волновую дуплексную доплерографию внечерепных отделов магистральных артерий головы для измерения толщины интима-медиального слоя общей сонной артерии, а также суточное мониторирование ЭКГ с целью детального изучения характера и количества возникающих аритмий.

***Сведения об авторах статьи:***

**Ефремова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии медицинского института НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы 85. E-mail: efremova@bsuedu.ru.

**Москалёва Дарья Дмитриевна** – аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы 85. E-mail: kukharova96@mail.ru.

**Камышникова Людмила Александровна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, главный врач поликлиники НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы 85. E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Налесник, Е.О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. Артериальная гипертензия / Е. О. Налесник // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 353-370. – DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370.
2. Martyniak, A. A new perspective on the renin-angiotensin system / A. Martyniak, P. J. Tomasik // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 13, No. 1. – Art. no. 16. – DOI: 10.3390/diagnostics13010016.
3. Egocheaga, M. I. Nefroprotección clásica: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona / M. I. Egocheaga, Y. Drak, V. Otero // Semergen. – 2023. – Vol. 49, Suppl. 1. – Art. no. 102018. – DOI: 10.1016/j.semerg.2023.102018.
4. Jiao, K. FGFR2 modulates the Akt/Nrf2/ARE signaling pathway to improve angiotensin II-induced hypertension-related endothelial dysfunction / K. Jiao, P. Su, Y. Li // Clinical Experimental Hypertension. – 2023. – Vol. 45, No. 1. – P. 2208777. – DOI: 10.1080/10641963.2023.2208777.
5. Pereira-Castro, J. Novel insights into the role of urotensin II in cardiovascular disease / J. Pereira-Castro, C. Brás-Silva, A. P. Fontes-Sousa // Drug Discovery Today. – 2019. – Vol. 24, No. 11. – P. 2170–2180. – DOI: 10.1016/j.drudis.2019.08.005.
6. Bahar, L. The relation of left internal mammary artery atherosclerosis with urotensin-II / L. Bahar, M. E. Tuysuz // Bratislavské lekárske listy. – 2020. – Vol. 121, No. 7. – P. 516–521. – DOI: 10.4149/BLL_2020_085.
7. Саидова, М. М. Оценка параметров толщины интима-медиа сонных артерий как раннего предиктора развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом / М. М. Саидова // Journal of Cardiorespiratory Research. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 58–60. – DOI: 10.5281/zenodo.6401239.
8. Abramova, M. Effects of pre-pregnancy overweight/obesity on the pattern of association of hypertension susceptibility genes with preeclampsia / M. Abramova, M. Churnosova, O. Efremova [et al.] // Life. – 2022 – Vol. 12, No. 12. – Art. no. 2018. – DOI: 10.3390/life12122018.
9. Ефимова, О. А. Динамика восстановления пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от показателей артериального давления и его вариабельности / О. А. Ефимова, Е. В. Бондаренко, Л. А. Камышникова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 1 (69). – С. 46–56. – DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56.
10. Moskalenko, M. I. The Role of Stress Factor in Mediating Genetic Predisposition to Stroke on Background of Hypertensive Disease / M. I. Moskalenko, I. V. Ponomarenko, N. I. Zhernakova [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2020. – Vol. 50, No. 2. – P. 143-148. – DOI: 10.1007/s11055-019-00880-3.
11. Zhang, N. N. The inhibitory role of hydrogen sulfide in UII-induced cardiovascular effects and the underlying signaling pathways / N. N. Zhang, H. Y. Xu, X. N. Liu [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 11. – P. 2253. – DOI: 10.3390/antiox11112253.

## REFERENCES

1. Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I. Arterial Hypertension. 2023;29(4):353–70. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370
2. Martyniak A, Tomasik PJ. A new perspective on the renin-angiotensin system. Diagnostics (Basel). 2022;13(1):16. doi:10.3390/diagnostics13010016
3. Egocheaga MI, Drak Y, Otero V. Classical nephroprotection: Renin angiotensin aldosterone system inhibitors. Semergen. 2023;49(Suppl 1):102018. doi:10.1016/j.semerg.2023.102018
4. Jiao K, Su P, Li Y. FGFR2 modulates the Akt/Nrf2/ARE signaling pathway to improve angiotensin II-induced hypertension-related endothelial dysfunction. Clin Exp Hypertens. 2023;45(1):2208777. doi:10.1080/10641963.2023.2208777
5. Pereira-Castro J, Brás-Silva C, Fontes-Sousa AP. Novel insights into the role of urotensin II in cardiovascular disease. Drug Discov Today. 2019;24(11):2170–80. doi:10.1016/j.drudis.2019.08.005
6. Bahar L, Tuysuz ME. The relation of left internal mammary artery atherosclerosis with urotensin-II. Bratislavske Lek Listy. 2020;121(7):516–21. doi:10.4149/BLL_2020_085
7. Saidova MM. Evaluation of carotid intima-media thickness as an early predictor of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. J Cardiorespir Res. 2022;3(1):58–60. doi:10.5281/zenodo.6401239
8. Abramova M, Churnosova M, Efremova O, [et al.] Effects of pre-pregnancy overweight/obesity on the pattern of association of hypertension susceptibility genes with preeclampsia. Life. 2022;12(12):2018. doi:10.3390/life12122018
9. Efimova OA, Bondarenko EV, Kamyshnikova LA, Golivets TP, Khamnagadaev II. Recovery dynamics in patients with ischemic stroke depending on blood pressure and its variability. Arch Intern Med. 2023;13(1)(69):46–56. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56
10. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Zhernakova NI, [et al.] The role of stress factor in mediating genetic predisposition to stroke on background of hypertensive disease. Neurosci Behav Physiol. 2020;50(2):143–8. doi:10.1007/s11055-019-00880-3
11. Zhang NN, Xu HY, Liu XN, [et al.] The inhibitory role of hydrogen sulfide in UII-induced cardiovascular effects and the underlying signaling pathways. Antioxidants (Basel). 2022;11(11):2253. doi:10.3390/antiox11112253

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-32-36
УДК 611.93:616.441-089.87
© А.С. Жирнова, С.Н. Лященко, 2026

А.С. Жирнова, С.Н. Лященко

# ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ШЕИ ДО И ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ СИНДРОМОМ КОМПРЕССИИ ОРГАНОВ ШЕИ

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург*

**Резюме**

На сегодняшний день научный интерес представляют структурные изменения органов шеи, ассоциированные с патологией щитовидной железы. В последние десятилетия распространённость тиреоидных заболеваний демонстрирует значительный рост в сравнении с иными эндокринопатиями, что закономерно приводит к увеличению частоты хирургических операций на данном органе. При этом динамика топографического расположения шейных структур в послеоперационном периоде после тиреоидэктомии остаётся недостаточно исследованной.

*Цель*. Описать топографическую анатомию шеи после тиреоидэктомии у пациентов с патологией щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии органов шеи.

*Материал и методы*. В рамках исследования были проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи у 53 пациентов, у которых объём щитовидной железы не приводил к компрессии окружающих органов и структур. До операции оценивались размеры боковых долей щитовидной железы, перешейка, ее синтопия. Также изучали анатомию и топографию сосудисто-нервного пучка медиального треугольника шеи, трахеи, пищевода, коротких мышц шеи, грудино-ключично-сосцевидных мышц. Смещения органов оценивались относительно двух перпендикулярных линий, проведенных через середину тела и передний край шейных и первого грудного позвонков.

*Результаты*. При патологии щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии, у пациентов с диффузно-токсическим зобом отмечается уменьшение диаметров общих сонных артерий с незначительной деформацией стенки в месте прилегания доли органа и смещение их кзади, что не наблюдается у пациентов с фолликулярной аденомой. После тиреоидэктомии трахея и пищевод не меняют свою позицию, а последний приобретает овальную форму, с увеличением его передне-заднего и уменьшением поперечного размеров. Наиболее значимые изменения после тиреоидэктомии, при отсутствии тиреомегалии, в 84-94% случаев наблюдаются в сосудистых пучках, через 6 и 12 месяцев послеоперационного периода, характеризующиеся их смещением кпереди, а внутренних яремных вен – еще и латерально.

***Ключевые слова:*** щитовидная железа, тиреоидэктомия, синдром компрессии органов шеи.

A.S. Zhirnova, S.N. Lyashchenko

# TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE NECK BEFORE AND AFTER THYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY NOT ACCOMPANIED BY NECK COMPRESSION SYNDROME

**Abstract**

To date structural changes in the neck organs associated with thyroid pathology are of scientific interest. In recent decades, the prevalence of thyroid diseases has shown a significant increase in comparison with other endocrinopathies, which naturally leads to an increase in the frequency of surgical operations on this organ. Moreover, the dynamics of the topographic location of cervical structures in the postoperative period after thyroidectomy remains insufficiently studied.

*The aim* of the study is to describe the topographic anatomy of the neck after thyroidectomy in patients with thyroid pathology not accompanied by neck compression syndrome.

*Material and methods*. The study analyzed the results of magnetic resonance imaging of soft tissues of the neck in 53 patients, in whom the volume of the thyroid gland did not lead to compression of the surrounding organs and structures. Before the operation, the size of the lateral lobes of the thyroid gland, isthmus, and its syntopy were evaluated. The anatomy and topography of the neurovascular bundle of the medial triangle of the neck, trachea, esophagus, short muscles of the neck, sternocleidomastoid muscles were also studied. Organ displacements were assessed relative to two perpendicular lines drawn through the middle of the body and the anterior margin of the cervical and first thoracic vertebrae.

*Results.* In case of thyroid pathology not accompanied by compression syndrome, patients with diffuse toxic goiter show a decrease in the diameters of the common carotid arteries with a slight deformation of the wall at the junction of the organ lobe and their posterior displacement, which is not observed in patients with follicular adenoma. After thyroidectomy, the trachea and esophagus do not change their position, and the latter acquires an oval shape, with an increase in its anterior-posterior and a decrease in transverse dimensions. The most significant changes after thyroidectomy, in the absence of tyromegaly, in 84-94% of cases are observed in the vascular bundles, after 6 and 12 months of the postoperative period, characterized by their anterior displacement, and the internal jugular veins – also laterally.

***Keywords:*** thyroid gland, thyroidectomy, neck compression syndrome.

## Введение

Широкое применение магнитно-резонансной и компьютерной томографий, позволяющих получить послойные изображения органов, систем и полостей, дает возможность не только оценивать патологический процесс, но и подробно изучать морфологию интересующей области [1,2]. Данные методы исследования позволяют выявлять изменения топографических взаимоотношений органов и систем, в том числе при различных заболеваниях и после хирургических вмешательств [3,4].

Особый интерес вызывают анатомические преобразования, связанные с заболеваниями щитовидной железы. За последние годы тиреоидная патология во всем мире возрастает более высокими темпами, чем другие эндокринопатии, что влечет за собой рост числа хирур-

гических вмешательств в данной области [5,6]. Однако не изучена послеоперационная динамика топографии органов и структур шеи после тиреоидэктомии, в том числе при патологии щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии органов шеи.

Вместе с тем известно, что после удаления какого-либо органа грудной клетки, брюшной полости или забрюшинного пространства наступают изменения топографии, что влечет за собой выраженные функциональные расстройства [7,8].

Цель исследования – описать топографическую анатомию шеи после тиреоидэктомии у пациентов с патологией щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии органов шеи.

**Материал и методы**

Для исследования использовали данные магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи 53 пациентов с объемом щитовидной железы, не вызывающим сдавления органов шеи. Последний у обследуемых в среднем составлял 34,3±2,1 см$^3$. 64% пациентов наблюдались по поводу фолликулярных аденом щитовидной железы, нередко в сочетании с узловым коллоидным зобом. Остальным тиреоидэктомию выполняли по поводу диффузно-токсического зоба, тиреотоксикоза с рецидивирующим течением. Среди включенных в исследование пациентов было 4 мужчины и 49 женщин, в возрасте от 27 до 59 лет. Всем без исключения выполнялось ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием, сцинтиграфия по показаниям, оценка гормонального фона и уровня кальцитонина, магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи до хирургического вмешательства и через 2, 6 и 12 месяцев после него. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на все виды обследования и оперативное лечение.

Магнитно-резонансная томография проводилась на томографе Siemens Magnetom Harmony 1T в положении больного на спине с валиком под лопатками. Толщина среза была равна 5 мм, шаг стола – 5 мм, индекс реконструкции – 1,25 мм. Полученные данные анализировались в программе RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 на томограммах в различных плоскостях. До операции оценивались размеры боковых долей щитовидной железы, перешейка, ее синтопия. Также изучали анатомию и топографию сосудисто-нервного пучка медиального треугольника шеи, трахеи, пищевода, коротких мышц шеи, грудино-ключично-сосцевидных мышц. Смещения органов оценивались относительно двух перпендикулярных линий, проведенных через середину тела и передний край шейных и первого грудного позвонков. Числовые показатели анализировали на трех уровнях, соответствующих шестому, седьмому шейному и первому грудному позвонкам и сравнивались с данными клинической анатомии щитовидной железы [7].

Анализ статистических показателей проводился с использованием программы Statistica 6.0. Для количественного параметра были определены: среднее значение (X), стандартная ошибка среднего (S$\bar{x}$). Различия между показателями оценивали непараметрическим методом статистики. В зависимых группах использовали Signtest, Wilcoxontest. В независимых группах – Mann–Whithey test. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

**Результаты и обсуждения**

При изучении магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи пациентов до операции получили показатели размеров щитовидной железы, соответствующих нормальному объему органа (табл. 1).

Таблица 1

Показатели размеров щитовидной железы по данным магнитно-резонансной томографии

| Параметр | M±m, мм | Минимальное значение, мм | Максимальное значение, мм |
|---|---|---|---|
| Высота правой боковой доли (сагиттальный срез) | 34±3,2 | 24 | 49 |
| Поперечный размер правой боковой доли (аксиальный срез) | 15±1,5 | 13,4 | 24 |
| Передне-задний размер правой боковой доли (аксиальный срез) | 31±3,9 | 20 | 43 |
| Высота левой боковой доли (сагиттальный срез) | 38±3,6 | 21 | 41 |
| Поперечный размер левой боковой доли (аксиальный срез) | 13±1,3 | 9,6 | 28 |
| Передне-задний размер левой боковой доли (аксиальный срез) | 29±3,1 | 21,8 | 47,6 |
| Передне-задний размер перешейка | 0,7±0,6 | 0,45 | 2,1 |
| Высота перешейка | 0,9±0,31 | 0,79 | 1,78 |

Несмотря на незначительное увеличение объема щитовидной железы у пациентов с диффузно-токсическим зобом до операции отмечалось уменьшение диаметров общих сонных артерий с незначительной деформацией стенки в месте прилегания доли органа, и смещение их кзади. Медиана диаметра артерии справа составила 0,5 см, слева – 0,61 см. Медиана диспозиции правой общей сонной артерии составила 0,52 см, левой – 0,48 см. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено уплотнением как самой ткани щитовидной

железы при данной патологии, так и соединительнотканных структур задне-боковой поверхности долей. При этом внутренние яремные вены сохраняли нормальное анатомическое расположение. Передне-задний размер правой внутренней яремной вены составлял 1,58 см, левой – 1,76 см; поперечный – 1,35 см справа и 1,39 см слева.

Пациенты, оперированные по поводу фолликулярных аденом щитовидной железы, имели нормальную топографическую анатомию шеи.

Трахея и пищевод на дооперационных снимках имели типичные расположение и параметры. Медианы их размеров представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели размеров пищевода и трахеи по дооперационным данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с объемом щитовидной железы в пределах нормы

| Орган | Передне-задний размер, Me, см | Поперечный размер Me, см |
|---|---|---|
| Трахея | 1,38 | 1,57 |
| Пищевод | 0,51 | 1,71 |

Короткие мышцы шеи (грудино-подъязычная и грудино-щитовидная) располагались кпереди от щитовидной железы. Медиана толщины грудино-подъязычной мышцы составила 0,54 см, грудино-щитовидной – 0,62 см. Грудино-ключично-сосцевидные мышцы имели косое расположение по боковым поверхностям шеи. Медиана их толщины была равна 1,43 см.

При оценке томограмм через два месяца после тиреоидэктомии выявили, что трахея и пищевод сохраняют свою прежнюю позицию, однако медиана передне-заднего размера пищевода увеличилась и составила 1,1 см, а медиана поперечного размера уменьшилась и была равна 0,98 см. Орган приобретал овальную форму. Подобная тенденция прослеживалась через 6 и 12 месяцев после тиреоидэктомии.

Достоверных различий в изменении топографии сосудистого пучка через 2 месяца после операции выявлено не было.

В 84% случаев к 6 месяцу после оперативного вмешательства сосудисто-нервные пучки перемещались кпереди, и к 12 месяцу послеоперационного периода располагались на одной линии с трахеей, прилегая к коротким мышцам шеи. Смещение общих сонных артерий с обеих сторон было равнонаправленное кпереди (табл. 3,4).

Таблица 3

Медианы расположения правой общей сонной артерии относительно аксиальной плоскости до операции, через 2, 6 и 12 месяцев после вмешательства

| Уровень | Медиана смещения правой общей сонной артерии | | | |
|---|---|---|---|---|
| | До операции (см) | Через 2 месяца после операции (см) | Через 6 месяцев после операции (см) | Через 12 месяцев после операции (см) |
| | Me | Me | Me | Me |
| C VI (шестой шейный позвонок) | 0,8 | 0,79 | 1,68* | 1,6** |
| C VII (седьмой шейный позвонок) | 0,87 | 0,82 | 1,52* | 1,49** |
| Th1 (первый грудной позвонок) | 0,83 | 0,81 | 1,9* | 1,71** |

* p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 6 месяцев после операции относительно дооперационного значения.
**p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 12 месяцев после операции относительно дооперационного значения.

Таблица 4

Медианы расположения левой общей сонной артерии относительно аксиальной плоскости до операции, через 2, 6 и 12 месяцев после вмешательства

| Уровень | Медиана смещения правой общей сонной артерии | | | |
|---|---|---|---|---|
| | До операции (см) | Через 2 месяца после операции (см) | Через 6 месяцев после операции (см) | Через 12 месяцев после операции (см) |
| | Me | Me | Me | Me |
| C VI (шестой шейный позвонок) | 0,7 | 0,74 | 1,51* | 1,69** |
| C VII (седьмой шейный позвонок) | 0,73 | 0,8 | 1,8* | 1,55** |
| Th1 (первый грудной позвонок) | 0,69 | 0,77 | 1,72* | 1,83** |

* p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 6 месяцев после операции относительно дооперационного значения.
**p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 12 месяцев после операции относительно дооперационного значения.

Внутренние яремные вены смещались кпереди и латерально (табл. 5, 6).

К 6 и 12 месяцам после операции у 94% наблюдаемых венозные сосуды располагались на одном уровне с общими сонными артериями, плотно прилегая к грудино-ключично-сосцевидным мышцам (см. рисунок).

Грудино-ключично-сосцевидные мышцы имели такие же анатомические характеристики, как и до оперативного вмешательства, в то время как толщина коротких мышц шеи уменьшалась. Медиана этого показателя для грудино-подъязычной мышцы составила 0,3 см, для грудино-щитовидной – 0,33 см. Топография последних не изменилась.

Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что, несмотря на незначительное увеличение объема щитовидной железы, ее патология, в частности, диффузно-токсический зоб, может приводить к изменению анатомии и топографии шеи. Недооценка этого факта может способствовать увеличе-

нию количества нежелательных интра- и послеоперационных осложнений. Так, интимное взаимодействие доли органа с общей сонной артерией увеличивает риск травмы сосуда и развития серьезного кровотечения. Также данное обстоятельство может усложнять локализацию возвратных гортанных нервов, что повышает вероятность развития послеоперационного пареза гортани. В связи с этим изучение анатомии области до хирургического вмешательства является важным компонентом индивидуального планирования операции и позволяет реализовать принципы безопасной хирургии щитовидной железы.

Получив данные о послеоперационных изменениях, заключающиеся в изменении формы пищевода, диспозиции сосудисто-нервного пучка медиального треугольника шеи кпереди можно рассуждать о том, что щитовидная железа имеет важное значение в стабильной фиксации органов переднего отдела шеи. После тиреоидэктомии органы и структуры подвержены смещениям, что необходимо учитывать при повторных операциях на шее.

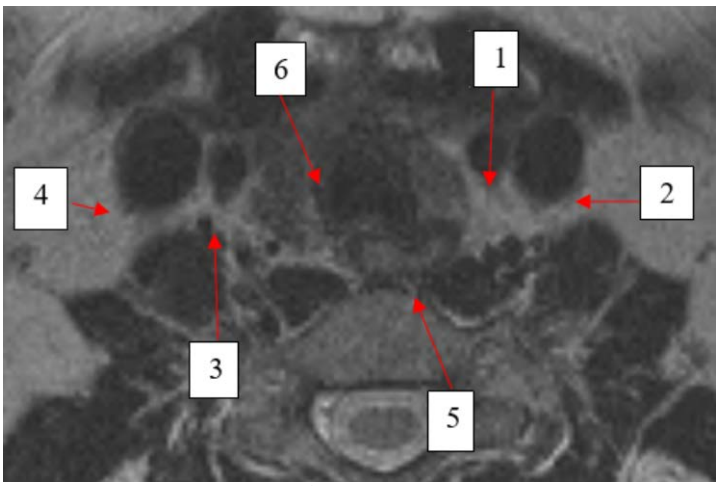



Рис. Пациент К., 41 год. Магнитно-резонансная томография шеи. Аксиальный срез. Смещение сосудистых пучков кпереди.
1 – левая общая сонная артерия; 2 – левая внутренняя яремная вена; 3 – правая общая сонная артерия;
4 – правая внутренняя яремная вена; 5 – пищевод; 6 – трахея

Таблица 5

Медианы расположения левой внутренней яремной вены во
аксиальной (А) и сагиттальной (С) плоскостях до операции, через 2, 6 и 12 месяцев после вмешательства

| Уровень | Медиана смещения левой внутренней яремной вены | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | До операции (см) | | Через 2 месяца после операции (см) | | Через 6 месяцев после операции (см) | | Через 12 месяцев после операции (см) | |
| | А | С | А | С | А | С | А | С |
| | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me |
| С VI (шестой шейный позвонок) | 0,41 | 1,2 | 0,5 | 1,31 | 2,3* | 2,7* | 2,84** | 3,1** |
| С VII (седьмой шейный позвонок) | 0,52 | 1,45 | 0,39 | 1,25 | 2,71* | 2,44* | 3,0** | 2,64** |
| Th1 (первый грудной позвонок) | 0,48 | 1,37 | 0,42 | 1,4 | 2,53* | 2,39* | 2,55** | 2,33** |

* p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 6 месяцев после операции относительно дооперационного значения.
**p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 12 месяцев после операции относительно дооперационного значения.

Таблица 6

Медианы расположения правой внутренней яремной вены
во аксиальной (А) и сагиттальной (С) плоскостях до операции, через 2, 6 и 12 месяцев после вмешательства

| Уровень | Медиана смещения левой внутренней яремной вены | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | До операции (см) | | Через 2 месяца после операции (см) | | Через 6 месяцев после операции (см) | | Через 12 месяцев после операции (см) | |
| | А | С | А | С | А | С | А | С |
| | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me |
| С VI (шестой шейный позвонок) | 0,41 | 1,6 | 0,5 | 1,7 | 2,3* | 2,5* | 2,84** | 2,56** |
| С VII (седьмой шейный позвонок) | 0,52 | 1,53 | 0,39 | 1,48 | 2,71* | 2,92* | 3,0** | 3,1** |
| Th1 (первый грудной позвонок) | 0,48 | 1,38 | 0,42 | 1,62 | 2,53* | 2,87* | 2,55** | 2,6** |

* p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 6 месяцев после операции относительно дооперационного значения.
**p≤0,01 (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 12 месяцев после операции относительно дооперационного значения.

**Выводы**

При патологии щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии, у пациентов с диффузно-токсическим зобом отмечается уменьшение диаметров общих сонных артерий с незначительной деформацией стенки в месте прилегания доли органа и смещение их кзади, что не наблюдается у пациентов с фолликулярной аденомой. После тиреоидэктомии трахея и пищевод не меняют свою позицию. Пищевод приобретает овальную форму с увеличением передне-заднего и уменьшением поперечного размеров. Наиболее значимые изменения после тиреоидэктомии, при отсутствии тиромегалии, в 84-94% случаев наблюдаются в сосудистых пучках, через 6 и 12 месяцев послеоперационного периода, характеризующиеся их смещением кпереди, а внутренних яремных вен – еще и латерально.

Полученные данные об изменениях в топографической анатомии шеи до и после тиреоидэктомии у пациентов с патологией щитовидной железы, не сопровождающейся синдромом компрессии органов шеи, представляют интерес в плане предоперационного планирования и должны учитываться при проведении возможных повторных вмешательствах в этой области.

***Сведения об авторах статьи:***

**Жирнова Арина Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: oringirl@mail.ru.

**Лященко Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: serglyashenko@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cappellacci, F. Differences in surgical outcomes between cervical goiter and retrosternal goiter: an international, multicentric evaluation / F. Cappellacci, G.L. Canu, L. Rossi [et al.] // Front Surg. – 2024. – № 11. – P. 1341683.
2. Kloosterman, R. An umbrella review of the surgical performance of Harmonic ultrasonic devices and impact on patient outcomes / R. Kloosterman, G.W.J. Wright, E.M. Salvo-Halloran [et al.] // BMC Surg. – 2023. – № 23(1). – P. 180.
3. Пикин, И.Ю. Перспективы изучения прижизненной анатомии и топографии селезёнки у людей в зависимости от пола по данным компьютерной томографии / И.Ю. Пикин, И.И. Каган, О.Б. Нузова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2025. – № 22(2). – С. 3–6. – doi: 10.19163/1994-9480-2025-22-2-3-6.
4. Каган, И.И. Послеоперационная топографическая анатомия полостей тела как раздел современной клинической анатомии // Оренбургский медицинский вестник. – 2025. – № 13. – S2(50). – С. 165–166.
5. Васюков, М.Н. Антропометрические изменения грудной клетки после пневмонэктомии в раннем послеоперационном периоде / М.Н. Васюков, И.И. Каган, А.Е. Рыков, Ю.В. Сафронова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – № 6(2). – С. 21–25.
6. Chen, H. Effects of intraoperative neuromonitoring (IONM) technology on early recovery quality in patients after thyroid surgery: A randomized controlled trial / H. Chen, Z. Lu // PLoS One. – 2023.
7. Allen, E. Anatomy, Head and Neck, Thyroid / E. Allen, A. Fingeret. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – [Электронный ресурс] // StatPearls [Internet]. – Дата обновления: 23.06.2025. – PMID: 29262169.
8. Norris, C.D. Anatomy of Neck Muscles, Spaces, and Lymph Nodes / C. D. Norris, Y. Anzai // Neuroimaging Clin N Am. – 2022. – № 32(4). – P. 831–849. – doi: 10.1016/j.nic.2022.07.027. – Epub: 21.09.2022. – PMID: 36244726.

## REFERENCES

1. Cappellacci F., Canu G.L., Rossi L., et al. Differences in surgicaloutcomes between cervical goiter and retrosternal goiter:an international, multicentric evaluation. Front Surg. 2024;11:1341683.
2. Kloosterman R., Wright G.W.J., Salvo-Halloran E. M. et al. An umbrella review of the surgical performance of Harmonic ultrasonic devices and impact on patient outcomes. BMC Surg. 2023; 23(1): 180.
3. Pikin I. Yu., Kagan I. I., Nuzova O. B. Prospects for studying the intravital anatomy and topography of the spleen in humans depending on gender according to computed tomography data. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2025; 22(2): 3-6. (In Russ.). DOI 10.19163/1994-9480-2025-22-2-3-6.
4. Kagan I. I. Postoperative topographic anatomy of body cavities as a section of modern clinical anatomy. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2025; 13, S2(50): 165-166. (In Russ.).
5. Vasyukov M. N., Kagan I. I., Rykov A. E., Safronova Yu. V. Anthropometric changes in the chest after pneumonectomy in the early postoperative period. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2017; 6(2): 21-25. (In Russ.).
6. Chen H., Lu Z. Effects of intraoperative neuromonitoring(IONM) technology on early recovery quality in patients afterthyroid surgery: A randomized controlled trial. PLoS One. 2023.doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292036.
7. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. 2025 Jun 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29262169.
8. Norris C.D., Anzai Y. Anatomy of Neck Muscles, Spaces, and Lymph Nodes. Neuroimaging Clin N Am. 2022 Nov;32(4):831-849. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.027. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36244726.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-37-41
УДК 616.31-009.613:616.036.2
© Коллектив авторов, 2026

Г.Р. Хамзина, М.Ф. Кабирова, В.С. Щекин, Г.Д. Дивеева

# КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КСЕРОСТОМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

**Резюме**

COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, поражает различные органы, включая слюнные железы, что может приводить к стойким нарушениям их функции, включая ксеростомию. Несмотря на завершение пандемии, поствирусные изменения слюнных желез остаются актуальной проблемой.

*Цель.* Комплексно оценить структурно-функциональные изменения околоушных слюнных желёз у пациентов с ксеростомией после COVID-19.

*Материал и методы.* Обследованы 10 пациентов с ксеростомией и пациенты, переболевшие ковидной инфекцией (3–12 мес. после инфекции), которым была проведена сиалометрия, и определён объем нестимулированного и стимулированного слюноотделения. Для микроскопического анализа использованы 30 аутопсийных образцов тканей слюнных желез, материал фиксировали в 10% формалине, проводили стандартную гистологическую обработку и окраску гематоксилин-эозином, муцикармином, периодической кислотой (PAS, ШИК-реакция). Цифровая морфометрия выполнена с помощью QuPath 0.5.1.

*Результаты.* У обследованных пациентов после перенесённой инфекции выявлены субъективные и объективные признаки снижения слюноотделения. Проведенный гистологический анализ аутопсийных образцов показал наличие очагового лимфоцитарного сиалоаденита, атрофию ацинусов и фиброз стромы. У пациентов с COVID-19 в анамнезе наблюдались значимые изменения PAS+ желез (P=0,0001), отражающие структурные и функциональные нарушения.

*Выводы.* Исследование нестимулированного и стимулированного слюноотделения является информативным методом оценки функционального состояния слюнных желез. COVID-19 может вызывать стойкие структурно-функциональные изменения, проявляющиеся ксеростомией, атрофией и фиброзом слюнных желез.

***Ключевые слова:*** ксеростомия, слюнные железы, SARS-CoV-2, COVID-19, микроскопический анализ.

G.R. Hamzina, M.F. Kabirova, V.S. Shchekin, G.D. Diveeva

# CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF XEROSTOMIA ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

**Abstract**

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, affects various organs, including salivary glands, which can lead to persistent dysfunction, including xerostomia. Despite the end of the pandemic, post-viral changes in the salivary glands remain a relevant problem.

*Aim.* To conduct a complex evaluation of structural and functional changes of parotid glands in patients with xerostomia after COVID-19.

*Material and methods.* Ten patients with xerostomia and a history of COVID-19 (3–12 months after infection) were examined. The study included subjective assessment of oral mucosal dryness using a sialometry and measurement of unstimulated and stimulated salivary flow.

For microscopic analysis, 30 autopsy cases were used. The material was fixed in 10% formalin, followed by standard histological processing and staining with hematoxylin-eosin, PAS, mucicarmine, and Schiff reaction (PAS). Digital morphometry was performed using QuPath 0.5.1.

*Results.* Patients demonstrated both subjective and objective signs of decreased salivary secretion, as well as changes in the biochemical composition and electrolyte balance of saliva. Histological examination revealed focal lymphocytic sialadenitis, acinar atrophy, and stromal fibrosis. In patients with a history of COVID-19, significant changes in PAS-positive glands were observed (P = 0.0001), reflecting structural and functional alterations.

*Conclusions.* Investigation of unstimulated and stimulated salivation is an informative method for assessing the functional state of the salivary glands. COVID-19 can cause persistent structural and functional changes manifested by xerostomia, atrophy, and fibrosis.

***Keywords:*** COVID-19, SARS-CoV-2, xerostomia, salivary glands, microscopic analysis

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – пандемическое заболевание, вызванное коронавирусом-2 (SARS-CoV-2). Несмотря на то, что пандемия была объявлена завершенной, врачам еще предстоит столкнуться с длительными последствиями COVID-19 [1]. Доказано, что вирус связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 человека (ACE2), а клетки таких органов, как слюнные железы, экспрессирующих его, становятся мишенями [2-7]. В процессе образования слюны немаловажными являются слюнные протоки, участвующие в преобразовании первично гипотонической слюны в изотоническую жидкость [8]. По сообщению T. Daniels (2000), ксеростомия связана больше с качественным составом слюны, а не с ее объемом [9]. При микроскопическом анализе исследователи находили репликацию SARS-CoV-2 в ацинарных и протоковых клетках, приводящую к повышению уровня амилазы слюны [10], гиперсекреции смешанными железами [11], повреждению мембран эпителиальных клеток протоков [12,13].

Цель исследования – комплексная оценка структурно-функциональных изменений околоушных слюнных желёз у пациентов с ксеростомией после перенесённой ковидной инфекции.

**Материал и методы**

Работа включала клинико-инструментальную оценку пациентов с ксеростомией, перенесших COVID-19, и гистоморфологическое исследование тканей слюнных желёз, поражённых вирусом SARS-CoV-2 в остром и поствирусном периоде. Для интеграции клинической и морфологической частей работы проводилось сопоставление показателей слюноотделения и данных ультразвукового исследования с морфометрическими характеристиками аутопсийных образцов [14,15,19].

Клиническая часть проводилась на базе стоматологического отделения ГБУЗ ГКБ № 8 г. Уфы. В ходе данной работы было проанализировано 10 клинических случаев пациентов с диагнозом ксеростомия, обратившихся в стоматологическую клинику. Все пациенты имели подтвержденный анамнез COVID-19, с момента инфекции прошло в среднем 6 месяцев (диапазон: 3-12 месяцев).

Критериями включения были: наличие жалоб на сухость слизистой оболочки полости рта (ксеростомия); подтверждённый анамнез перенесённой инфекции COVID-19 (по результатам ПЦР или серологического тестирования на антитела IgG/IgM к SARS-CoV-2); возраст от 25 до 65 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Обследование включало определение объема нестимулированного и стимулированного слюноотделения и ультразвуковое исследование околоушных слюнных желёз. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Mindray DC-8 (КНР/РФ) с использованием линейного датчика частотой 7,5-10 МГц. Проводили оценку таких показателей, как эхогенность, однородность паренхимы, наличие протоковой эктазии, признаки фиброза [16,20].

В рамках патологоанатомического исследования анализ проводился на 30 аутопсийных случаях: умершие от острой COVID-19 инфекции с ПЦР+, вторая группа, умершие от острой COVID-19 инфекции ПЦР - и третья группа ПЦР с инфекцией в анамнезе. Для морфологического анализа использовались образцы тканей слюнных желез, фиксированные в 10% нейтральном формалине, обезвоженные в спиртах возрастающих концентраций и залитые в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, ШИК-реакцией (PAS) и муцикармином. Цифровая оцифровка препаратов проводилась на сканирующем микроскопе *Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия)*. Морфометрический анализ выполнялся в программе QuPath 0.5.1. Оценивали такие гистохимические показатели, как интенсивность PAS- и муцикарминовой окраски, отражающая содержание мукополисахаридов и серозных компонентов секрета.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г., с последующими дополнениями).

Статистический анализ проводился в программе Statistica v.12 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для апостериорных сравнений использовался критерий Манна–Уитни, при множественных сравнениях – тест Крускала–Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-75%). Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

**Результаты и обсуждения**

Микроскопическая картина тканей слюнных желез в исследуемых группах с положительной и отрицательной COVID-19 инфекцией не отличалась. Прослеживается четкое ацинарное строение органа со вставочными протоками, участками слизистых ацинусов, окруженных серозными полулуниями, которые имели положительную гистохимическую ШИК-реакцию (рис. 1).

Окраска на муцикармин окрашивает серозные железы светло-розовым в группе с ПЦР-отрицательными, интенсивно розовым – в группе с ПЦР-положительными, неравномерно окрашены от бледно-розового до интенсивного серозные железы и атрофированные выводные протоки в группе COVID-19 в анамнезе. Известно, что PAS-реакция окрашивает не только гликоген, а также и муцин, мукопротеин, цереброзиды и фибрин. Во всех исследуемых группах были признаки скудного или умеренного хронического сиалоаденита с очаговой инфильтрацией и повреждением эпителия. Замечено, микроскопическая картина слюнных желез в группе с COVID-19 в анамнезе отличается при постановке ШИК-реакции. Положительно окрашиваются только лишь крупные базофильные гранулемы зимогена в цитоплазме секреторных клеток либо скопление в просвете ацинуса. При окраске муцикармином выявлено следующее: в группе с ПЦР-отрицательными результатами слюнные железы имели светло-розовую окраску с включениями мукополисахаридов эпителиального происхождения. В группе с ПЦР-положительными результатами имело

место интенсивное окрашивание желез. В группе с COVID-19 в анамнезе слюнные железы окрашивались неравномерно – от бледно-розового до участков с интенсивным окрасом, а исчерченные протоки атрофировались.

На цифровых гистосканах проводились измерения площадей желез и стромы на каждом срезе, а также площадей положительных ШИК-реакций. После вычислялись железисто-стромальное отношение и железистый коэффициент, определяющийся как площадь PAS+ желез ко всем железам на гистологическом срезе.

По результатам теста Крускала–Уоллиса статистически значимых различий между группами, обследованных с железисто-стромальным и железистым коэффициентом, выявлено не было (табл. 1). Апостериорное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни выявило статистически значимые различия между группами пациентов с COVID-19 в анамнезе и COVID+, COVID- (P=0,0001).

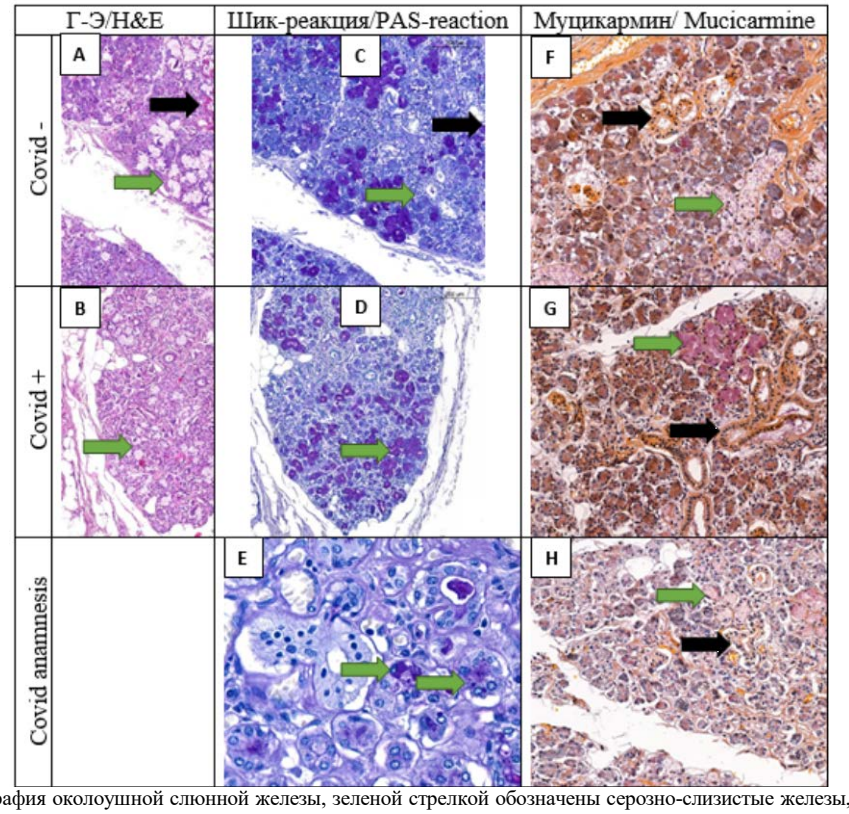



Рис. 1. Микрофотография околоушной слюнной железы, зеленой стрелкой обозначены серозно-слизистые железы, черной стрелкой – исчерченные протоки. A-D. Нормальная гистологическая картина структуры околоушной слюнной железы у пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19 и без. окр. гематоксилин-эозин, ШИК-реакция (×100). E. Микрофотография ацинусов пациентов с COVID-19 в анамнезе со скудной ШИК-реакцией, демонстрирующей положительную реакцию в просвете протоков и секреторных гранулах зимогена, ШИК-реакция (×630). F-H. Окраска на муцикармин окрашивает серозные железы светло-розовым в группе с ПЦР-отрицательными, интенсивно розовым – в группе с ПЦР-положительными, неравномерно окрашены от бледно-розового до интенсивного серозные железы и атрофированные выводные протоки в группе COVID-19 в анамнезе. Окр. муцикармин (×200)

Таблица 1

Показатели медианы железисто-стромального, железистого коэффициента и PAS (Me (25-75%))

| Показатели | Covid + | Covid - | Covid anamnesis | H критерий Kruskal-Wallis |
|---|---|---|---|---|
| Железисто-стромальный коэффициент | 1 (0,9-1) | 2 (2-2) | 1 (1-1) | H=3,8615, p=0,145 |
| PAS+ железы | 1120 (496,8-3664) | 1363 (605-3387)<br>$P_{cov+}$=0,0768 | 935 (381-2178)<br>$P_{cov+}$=0,0001<br>$P_{cov-}$=0,0001 | H=127,5557, p=0,0001 |
| Железистый коэффициент | 11 (6,7-41) | 14 (8-20) | 4 (2-31) | H=1,1538, p=0,5616 |

Данные ультразвуковой диагностики показали протоковую эктазию в виде расширения протоков железы, изменения эхоструктуры, неоднородность паренхимы, что свидетельствовало о воспалительном процессе. У пациентов с COVID-19 выявлены изменения слюнных желез: лимфоцитарный сиалоаденит, атрофия ацинусов и фиброз стромы. Морфометрия (QuPath 0.5.1) показала достоверное снижение площади PAS-позитивных желез (P=0,0001) по сравнению с контрольными образцами, что указывает на выраженные структурные нарушения. Также отмечались дезорганизация ацинарной структуры и лимфоцитарные инфильтраты, сопровождавшиеся ксеростомией.

Показатели сиалометрии обследованных пациентов указывают на выраженные явления ксеростомии: объем нестимулированной слюны составил менее 0,1 мл/мин, стимулированной – ниже 0,5-0,7 мл/мин. Сопоставление клинических и аутопсийных данных показало, что уменьшение слюноотделения напрямую связано с выраженностью морфологических изменений: при атрофии ацинусов и фиброзе показатели секреции были минимальными.

Гистологическое исследование при ковидной инфекции выявило очаговый лимфоцитарный сиалоаденит, атрофию, интерстициальный и перидуктальный фиброз [17,18]. Однако подобные изменения в наших исследованиях были выявлены у пациентов с отсутствием ПЦР- подтверждённого вируса и с COVID-19 в анамнезе. В то же время определение SARS-CoV-2 в носоглотке и слюне иногда носит ложноотрицательный характер, а такие пациенты могут быть источником бессимптомной передачи вируса.

Сопоставление данных клинического обследования с морфологическими результатами показало, что пациентки с наиболее низкими показателями стимулированного слюноотделения соответствовали аутопсийным случаям с максимальным снижением площади PAS-положительных ацинусов, выраженной атрофией паренхимы и фиброзом стромы.

**Выводы**

Сопоставление клинических наблюдений с секционными данными позволило доказать, что после ковидной инфекции морфологические изменения проявляются в виде атрофии ацинусов, снижением PAS-положительного секрета и прогрессирующим фиброзом стромы. Гистологическое исследование указывает на то, что даже при отсутствии ПЦР-подтверждённого вируса у пациентов с COVID-19 в анамнезе могут выявляться изменения, характерные для поражения слюнных желёз, включая очаговый лимфоцитарный сиалоаденит, атрофию и фиброз. Это подтверждает роль коронавирусной инфекции в формировании стойких структурно-функциональных нарушений слюнных желёз и необходимость развития потенциального терапевтического направления для восстановления секреторной функции и улучшения качества жизни пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

***Сведения об авторах статьи:***

**Хамзина Гульнара Ринатовна** – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: stomat.gkb8@mail.ru.

**Кабирова Миляуша Фаузиевна** – д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой терапевтической стоматологии, проректор по стратегическому развитию ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kabirova_milya@list.ru.

**Щекин Влас Сергеевич** – зав. морфологической лабораторией Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlas-s@mail.ru.

**Дивеева Гульнара Дамировна** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: diveyevagd@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19. Biology, pathophysiology, and immunology: a pathologist view / M. Chilosi, C. Doglioni, C. Ravaglia et al. // Pathologica. – 2023. – Vol. 115, no. 5. – Pp. 248–256.
2. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination / B.F. Matuck, M. Dolhnikoff, A.N. Duarte-Neto et al. // The Journal of Pathology. – 2021. – Vol. 254. – Pp. 239–243.
3. Brief communication: Immunohistochemical detection of ACE2 in human salivary gland / Y. Usami, K. Hirose, M. Okumura et al. // Oral Science International. – 2021. – Vol. 18, no. 2. – Pp. 101–104.
4. Проявления COVID-19 в полости рта (Обзор литературы) / Д.В. Кабалоева, А.Б. Аккалаев, А.С. Цирихова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 8 (134).
5. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection / J. Xu, Y. Li, F. Gan et al. // Journal of Dental Research. – 2020. – Vol. 99, no. 8. – P. 989.
6. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva / N. Huang, P. Pérez, T. Kato et al. // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. – Pp. 892–903.
7. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes / F. de Paula, T.H.N. Teshima, R. Hsieh et al. // Anatomical Record. – 2017. – Т. 300. Вып. 6. – С. 1180–1188.
8. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function / A. Nanci. 9-е изд. – Elsevier Inc., 2018.
9. Evaluation, Differential Diagnosis, and Treatment of Xerostomia / T.E. Daniels // Journal of Rheumatology Supplement. – 2000. – Вып. 61. – С. 6–10.
10. Oral Pathology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection—Molecular Aspects / A. Drozdzik, M. Drozdzik // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. Вып. 3. – Статья 1431.
11. Cytopathology of Saliva in COVID-19 Patients: Preliminary Study on Five Patients of COVID-19 / M. Zulkarnain, R. Flora, N. Fauziah et al. // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2021. – Т. 9. Вып. A. – С. 68–72.
12. Современные подходы к диагностике ксеростомии / А.М. Израилов, И.Н. Антонова // Пародонтология. – 2023. – № 28(3).
13. Xerostomia: A Review / V. Vivek // Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. – 2007. – Т. 19. Вып. 2. – С. 319–328.
14. Repetitive Saliva Swallowing Test: Нормы, клиническая значимость и влияние секреции слюны / E. Persson, I. Wårdh, P. Östberg // Dysphagia. – 2019. – Т. 34. Вып. 2. – С. 271–278.
15. Clinical Oral Dryness Score: Оценка нового метода скрининга сухости ротовой полости / D.H.J. Jager, C.P. Bots, T. Forouzanfar et al. // Odontology. – 2018. – Т. 106. Вып. 4. – С. 439–444.
16. Способ оценки секреторной функции слюнных желез / К.В. Комарова, Н.Н. Раткина, В.К. Поленичкин // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. Вып. 2. – С. 245–246.

17. Submandibular Gland Pathogenesis Following SARS-CoV-2 Infection and Implications for Xerostomia / E. Sasso-Cerri, V.D. Martinelli, S.A.d. Oliveira et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. Вып. 13. – Статья 6820.
18. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pathology and Cell Tropism in Tongue Tissues of COVID-19 Autopsies / L. Ma, et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2024. – Т. 14. – Статья 1394721.
19. QuPath: Open Source Software for Digital Pathology Image Analysis / Bankhead, P.; et al. // Scientific Reports. – 2017. – Т. 7. Вып. 1. – Статья 16878.
20. Сиалометрия в амбулаторной и стационарной практике / Н.В. Вишнёва [и др.] // Acta Universitatis Dentistriae et Chirurgiae Maxillofacialis. – 2024. – № 2(4). – С. 9–15.

## REFERENCES

1. Chilosi M, Doglioni C, Ravaglia C, et al. COVID-19. Biology, pathophysiology, and immunology: a pathologist view. Pathologica. 2023;115(5):248–256. (in Engl). doi:https://doi.org/10.32074/1591-951X-954
2. Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, et al. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. J Pathol. 2021;254:239–243. (in Engl). doi:10.1002/path.5679
3. Usami Y, Hirose K, Okumura M, et al. Brief communication: Immunohistochemical detection of ACE2 in human salivary gland. Oral Sci Int. 2021;18(2):101–104. (in Engl). doi:10.1002/osi2.1085
4. Kabaloeva DV, Akkalayev AB, Tsirikhova AS. Proyavleniya COVID-19 v polosti rta (Obzor literatury) [Manifestations of COVID-19 in the oral cavity (Literature review)]. Mezhdunarodny nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2023;134(8). (in Russ). doi: 10.23670/IRJ.2023.134.29
5. Xu J, Li Y, Gan F, et al. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. J Dent Res. 2020;99(8):989. (in Engl). doi:10.1177/0022034520918518
6. Huang N, Pérez P, Kato T, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nat Med. 2021;27:892–903. (in Engl). doi:10.1038/s41591-021-01296-8
7. De Paula F, Teshima THN, Hsieh R, et al. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. Anat Rec. 2017;300(6):1180–1188. (in Engl). doi:10.1002/ar.23569
8. Nanci, A. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. 9th edition. Elsevier Inc., 2018. (in Engl)
9. Daniels TE. Evaluation, Differential Diagnosis, and Treatment of Xerostomia. J Rheumatol Suppl. 2000;61:6–10. (in Engl).
10. Drozdzik A, Drozdzik M. Oral Pathology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection - Molecular Aspects. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1431. (in Engl). doi:10.3390/ijms23031431
11. Zulkarnain M, Flora R, Fauziah N, et al. Cytopathology of saliva in COVID-19 patients: preliminary study on five patients of COVID-19. Open Access Maced J Med Sci. 2021;9(A):68–72. (in Engl). doi: https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5572
12. Izrailov A.M, Antonova I.N. Sovremennye podkhody k diagnostike kserostomii [Modern approaches to diagnosing xerostomia]. Parodontologiya. 2023;28(3). (in Russ). doi: https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-797
13. Vivek V. Xerostomia: A Review. J Indian Acad Oral Med Radiol. 2007;19(2):319–328. (in Engl).
14. Persson E, Wårdh I, Östberg P. Repetitive Saliva Swallowing Test: Norms, clinical significance and influence of salivation. Dysphagia. 2019;34(2):271–278. (in Engl). doi:10.1007/s00455-018-9937-0
15. Jager DHJ, et al. Clinical Oral Dryness Score: Assessment of a New Screening Method for Oral Dryness. Odontology. 2018;106(4):439–444. (in Engl). doi:10.1007/s10266-018-0339-4
16. Komarova KV, Ratkina NN, Polenicin VK. Spasob otsenki sekretoornoy funktsii slunnykh zhelez [Method for assessing secretory function of salivary glands]. Kazan Med Zh. 2013;94(2):245–246. (in Russ). doi: 10.17816/KMJ1597
17. Sasso-Cerri E, et al. Submandibular gland pathogenesis following SARS-CoV-2 infection and implications for xerostomia. Int J Mol Sci. 2024;25(13):6820. (in Engl). doi: https://doi.org/10.3390/ijms25136820
18. Ma L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pathology and cell tropism in tongue tissues of COVID-19 autopsies. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1394721. (in Engl). doi: 10.3389/fcimb.2024.1394721
19. Bankhead P, et al. QuPath: open source software for digital pathology image analysis. Sci Rep. 2017;7(1):16878. (in Engl). doi:10.1038/s41598-017-17204-5
20. Vishneva NV, et al. Sialometyriya v ambulatornoy i statsionarnoy praktike [Sialometry in outpatient and hospital practice]. Acta Univ Dent Maxillofac. 2024;2(4):9–15. (in Russ). doi: 10.17816/uds643265

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-42-45
УДК 611.716.1-053.7:572.7
© Е.В. Рябых, Л.А. Удочкина, М.Н. Тризно, 2026

Е.В. Рябых, Л.А. Удочкина, М.Н. Тризно

# МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОДРОСТКОВ

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань*

**Резюме**

Верхняя челюсть – важнейшая часть структуры средней трети лица и всего черепа. Она имеет большое функциональное и эстетическое значение и часто является объектом как консервативного, так и хирургического лечения.

Цель. Определить морфометрические особенности верхней челюсти у лиц подросткового возраста.

Материал и методы. Проведен анализ конус-лучевых компьютерных томограмм верхней челюсти 89 подростков обоего пола без врождённых аномалий челюстно-лицевой области.

Результаты. У лиц мужского пола отмечены большие медианные значения по ширине зубной дуги на уровне клыков, длине твёрдого нёба и ширине нёба на уровне моляров. Вариабельность параметров у мальчиков была выше по ширине дуги и высоте альвеолярного отростка, чем у девочек, на 10-25 %.

Заключение. Выявлен выраженный половой диморфизм в развитии твёрдого нёба и альвеолярных отростков у подростков. Мальчики характеризуются большими линейными размерами, более широкой вариабельностью параметров и сложной, нелинейной структурой распределения данных, тогда как у девочек наблюдается более гармоничное и предсказуемое формирование изучаемых структур.

***Ключевые слова:*** верхняя челюсть, подростки, морфометрия.

E.V. Ryabykh, L.A. Udochkina, M.N. Trizno

# MAXILLARY MORPHOMERIC CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS

**Abstract**

Maxilla is a vital structural component of the middle third of the face and the entire skull. It has great functional and aesthetic significance and is often the object of both conservative and surgical treatment.

*The aim* of this study was to determine the morphometric characteristics of maxilla in adolescents.

*Material and methods.* Cone-beam computed tomography (CBCT) scans of maxilla were analyzed in 89 adolescents of both sexes without congenital maxillofacial anomalies.

*Results:* Males demonstrated larger median values for dental arch width at canine level, hard palate length, and palate width at molar level. Boys showed greater variability in arch width and alveolar ridge height than girls, ranging from 10% to 25%.

*Conclusion:* Thus, a pronounced sexual dimorphism in the development of the hard palate and alveolar ridges was revealed in adolescents. Boys were characterized by larger linear dimensions, greater variability in parameters, and a complex, nonlinear distribution pattern, whereas girls demonstrated a more harmonious and predictable development of the structures under study.

***Keywords:*** maxilla, adolescents, morphometry.

## Введение

Верхняя челюсть (ВЧ) – важнейшая часть структуры средней трети лица и всего черепа. Она имеет большое функциональное и эстетическое значение, и часто является объектом как консервативного, так и хирургического лечения [1]. Функционально особенности анатомии альвеолярного отростка ВЧ могут влиять на закрепление зубов и общую стабильность зубного ряда. Так, отклонения от нормальной анатомии ВЧ могут привести к неправильному положению зубов и патологии прикуса [2]. Варианты строения альвеолярных отростков ВЧ влияют на эстетику лица и имеют значение при планировании, выборе метода и результатах ортодонтического и ортогнатического лечения [3].

Наиболее информативным способом для диагностики индивидуальной анатомии челюстей пациентов является конус-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Данное исследование дает возможность оценить костные структуры челюстей в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (коронарной, сагиттальной и аксиальной). Применение КЛКТ позволяет выявить, определить и дифференцировать, а также планировать консервативное и хирургическое лечение пациентов [4,5].

Особое внимание следует обратить на вариантную анатомию ВЧ у пациентов подросткового (13-17 лет) возраста, когда происходит интенсивное ремоделирование челюстей. В этом же возрасте, чаще всего, стоматологические пациенты проходят первичную диагностику и, при необходимости, начинают ортодонтическое и хирургическое лечение. Знание морфометрических особенностей ВЧ у пациентов обоего пола данных возрастных периодов позволит усовершенствовать как консервативное, так и хирургическое лечение пациентов, ускорить период реабилитации и избежать возможных ятрогенных ошибок и осложнений при лечении [3].

Цель исследования – определить морфометрические особенности верхней челюсти у лиц подросткового возраста.

**Материал и методы**

Проведен анализ конус-лучевых компьютерных томограмм ВЧ 89 подростков 13‑17 лет обоего пола без врождённых аномалий челюстно-лицевой области. Исследование осуществлялось по медицинским показаниям на базе ООО «Клиника Доктора Нестерова» (г. Астрахань) в период с 2021 по 2026 год. С целью снижения лучевой нагрузки на пациента обследование проводилось на аппаратах Galileos («Sirona», Германия), Orthophos XG 3D («DentsplaySirona», Великобритания) и NewTom 5GXL («Cefla», Италия) с минимальной дозой облучения. Морфометрия ВЧ проводилась в программе DTX Studio Implant (разработка компании Nobel Biocare, Швейцария). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России от 30.12.2021 протокол № 3.

Определяли ширину альвеолярной дуги между клыками (от клыка правой стороны альвеолярной дуги ВЧ до клыка левой стороны альвеолярной дуги ВЧ); ширину альвеолярной дуги между молярами (от первого моляра правой стороны альвеолярной дуги ВЧ до первого моляра левой стороны альвеолярной дуги ВЧ); длину твёрдого нёба (от резцового отверстия до заднего края горизонтальной пластинки небной кости); высоту альвеолярного отростка ВЧ на уровне резцов (от вестибулярной срединной точки между верхними медиальными резцами до передней носовой ости нёбной кости); высоту альвеолярного отростка ВЧ на уровне клыков 1-й сегмент (от костной вестибулярной точки на уровне середины коронки верхнего клыка до горизонтальной спиноальвеолярной линии ВЧ справа и слева); высоту альвеолярного отростка ВЧ на уровне клыков 2-й сегмент (от костной вестибулярной точки на уровне середины коронки верхнего клыка до горизонтальной спиноальвеолярной линии ВЧ справа и слева); ширину правой и левой половин твёрдого нёба на уровне клыков 1-й сегмент (от нёбного бугорка верхнего клыка справа до срединного нёбного шва); ширину правой и левой половин твёрдого нёба на уровне клыков 2-й сегмент (от нёбного бугорка верхнего клыка слева до срединного нёбного шва).

Тест Шапиро–Уилка показал распределение, отличное от нормального, что обусловило использование медианы как основного показателя центральной тенденции и применения непараметрических методов при дальнейшем статистическом анализе. В исследовании принят уровень значимости $p \leq 0,05$. Статистический анализ проведен при помощи Microsoft Excel («Microsoft», США).

**Результаты и обсуждение**

Выявлено смещение возрастной выборки в сторону старших подростков, что естественно для клинической практики, так как КТ-исследования чаще выполняются по показаниям в конце пубертатного периода.

Результаты анализа морфометрических показателей у девочек-подростков (средний возраст 14,3±1,2 года) приведены в табл. 1. Выявлено закономерное увеличение ширины альвеолярной дуги от клыков (30,2 мм) к молярам (44,2 мм). Определено также, что высота альвеолярного отростка ВЧ, напротив, снижалась от фронтального его отдела, где этот параметр составил 16,3 мм, к дистальному – 9,7 мм.

Длина твёрдого нёба варьировала в пределах 37,8-42,2 мм, что отражает индивидуальные темпы роста лицевого скелета. Примечательно, что показатели правой и левой половин нёба были практически идентичны как на уровне клыков, так и моляров, что свидетельствует о симметричном развитии этих структур у девочек в изучаемой возрастной группе.

Таблица 1

Описательная статистика антропометрических параметров верхней челюсти области у девочек-подростков (n=45)

| Параметр | Медиана (мм) | Q1 (мм) | Q3 (мм) |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 15 | 13,75 | 15 |
| Ширина дуги (клыки) | 30,2 | 26,85 | 31,8 |
| Ширина дуги (моляры) | 44,2 | 41,9 | 45,9 |
| Длина нёба | 40,1 | 37,75 | 42,15 |
| Высота альвеолы (резцы) | 16,3 | 14,35 | 18,98 |
| Высота альвеолы (клыки, сегм. 1) | 15,95 | 13,58 | 17,35 |
| Высота альвеолы (клыки, сегм. 2) | 15,75 | 13,98 | 17,6 |
| Высота альвеолы (моляры, сегм. 1) | 9,65 | 8,35 | 11,25 |
| Высота альвеолы (моляры, сегм. 2) | 9,65 | 8,18 | 10,73 |
| Ширина нёба правая (клыки) | 14,5 | 13,68 | 15,85 |
| Ширина нёба левая (клыки) | 15 | 12,98 | 17,03 |
| Ширина нёба правая (моляры) | 21,9 | 21,1 | 23,25 |
| Ширина нёба левая (моляры) | 22,1 | 20,9 | 22,93 |

На наш взгляд, важно отметить, что распределение большинства изученных параметров было отличным от нормального. Так, высота альвеолярного отростка в области моляров характеризовалась «островершинным» распределением с концентрацией значений вокруг медианы и наличием единичных отклонений в обе стороны – это может отражать физиологическую гетерогенность процессов резорбции и костеобразования в задних отделах ВЧ. В то же время, ширина зубной дуги на уровне клыков демонстрировала более «пологое» распределение, что указывает на равномерную вариабельность этого параметра в популяции без выраженных крайних значений.

Широкий интерквартильный диапазон

был наиболее выражен у высоты альвеолярного отростка в области резцов и клыков, что подчеркивает высокую индивидуальную пластичность переднего отдела ВЧ в период активного роста, свидетельствуя об активном формировании передних отделов ВЧ. Напротив, стабильные параметры ширины нёба в молярной зоне характеризуются относительно узким диапазоном варьирования.

Таким образом, у девочек-подростков наблюдается гармоничное, но индивидуально вариабельное развитие твёрдого нёба и альвеолярных отростков.

У мальчиков-подростков (средний возраст 15,39±1,12 года) выявлены собственные морфологические паттерны (табл. 2). Медианные значения ширины зубной дуги превышали таковые у девочек: 31,5 мм – на уровне клыков и 44,7 мм – на уровне моляров. При этом, интерквартильные размахи в этой группе обследованных также были шире, чем у лиц женского пола, что свидетельствует о большей вариабельности в мужской выборке. Длина твёрдого нёба достигала 42,6 мм (между 39,9 и 45,6 мм), что на 2,5 мм больше, чем у девочек, что соответствует общим тенденциям полового диморфизма в развитии лицевого скелета.

Таблица 2

Описательная статистика антропометрических параметров верхней челюсти области у мальчиков-подростков (n=44)

| Параметр | Медиана (мм) | Q1 (мм) | Q3 (мм) |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 16 | 15 | 16 |
| Ширина дуги (клыки) | 31,5 | 29,7 | 33,65 |
| Ширина дуги (моляры) | 44,7 | 43 | 48,5 |
| Длина нёба | 42,6 | 39,9 | 45,6 |
| Высота альвеолы (резцы) | 16,1 | 14,45 | 18,1 |
| Высота альвеолы (клыки, сегм. 1) | 16,3 | 14,3 | 17,8 |
| Высота альвеолы (клыки, сегм. 2) | 15,5 | 13,75 | 17,5 |
| Высота альвеолы (моляры, сегм. 1) | 9,7 | 7,55 | 11,55 |
| Высота альвеолы (моляры, сегм. 2) | 8,5 | 7,4 | 12,1 |
| Ширина нёба правая (клыки) | 15,6 | 13,9 | 16,3 |
| Ширина нёба левая (клыки) | 16,2 | 14,1 | 17,65 |
| Ширина нёба правая (моляры) | 22,6 | 21,15 | 24,5 |
| Ширина нёба левая (моляры) | 22,5 | 20,85 | 24,1 |

Высотные параметры альвеолярного отростка во фронтальном отделе у мальчиков в целом были сопоставимы со значениями у лиц женского пола (медиана 16,1 мм у резцов). Однако, на уровне моляров наблюдался более выраженный разброс данных: медиана для второго сегмента составила 8,5 мм, а интерквартильный диапазон колебался в интервале от 7,4 до 12,1 мм. Он оказался самым широким среди всех изученных параметров. Это может отражать гетерохронность развития альвеолярного гребня в дистальных отделах у лиц мужского пола.

Симметричность твёрдого нёба у мальчиков также подтверждается: различия между правой и левой половинами на уровне клыков и моляров не превышали 0,6 мм по медиане. При этом левая половина на уровне клыков имела наибольший интерквартильный размах (14,1-17,65 мм), что может свидетельствовать о большей чувствительности этой зоны к функциональным нагрузкам или генетическим факторам.

В целом морфометрический профиль мальчиков характеризуется большими абсолютными значениями, более широкими диапазонами варьирования и сложной, нелинейной структурой распределения параметров.

Сопоставление полученных данных выявило ряд статистически и клинически значимых различий между группами. Оказалось, что мальчики достоверно старше (медиана 16,0 против 15,0 лет; $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни), что частично может объяснять наблюдаемые различия в размерах. Вместе с тем, даже с учетом разницы в возрасте, у лиц мужского пола размеры некоторых структур ВЧ были значимо больше, чем у девочек-подростков. Так, медианные значения ширины альвеолярной дуги на уровне клыков у мальчиков на 1,3 мм превышали аналогичный параметр у девочек, ширины твердого нёба на уровне моляров – на 0,7-0,9 мм, а длины твердого нёба – на 2,5 мм соответственно. Эти различия могут быть объяснены более интенсивным ростом лицевого скелета у мальчиков в позднем пубертатном периоде онтогенеза и данными о том, что мужской лицевой скелет имеет большие абсолютные значения, чем женский [6,7].

Вариабельность изученных параметров у мальчиков в целом была выше, чем у девочек. Значения стандартных отклонений параметров ширины альвеолярной дуги и высоты альвеолярного отростка ВЧ превышали аналогичные показатели у девочек на 10-25 %. Большая гетерогенность процессов созревания альвеолярной кости у мальчиков подтверждается также более выраженной шириной интерквартильных размахов (на 15-30 %) особенно в области моляров ВЧ.

**Выводы**

Морфометрическое исследование выявило выраженный половой диморфизм в развитии твёрдого нёба и альвеолярных отростков верхней челюсти у подростков. Линейные размеры верхней челюсти мальчиков характеризуются большей вариабельностью параметров и сложным, нелинейным их распределением. У девочек-подростков развитие верхней челюсти происходит более гармонично и предсказуемо.

***Сведения об авторах статьи:***

**Рябых Елизавета Витальевна** – аспирант кафедры анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: liza-tulaeva2008@yandex.ru.

**Удочкина Лариса Альбертовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: udochkin-lk@mail.ru.

**Тризно Матвей Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: pakotm@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кабак, С.Л. Клиническая анатомия верхней челюсти / С.Л. Кабак, Ю.М. Мельниченко, А.В. Пильчук // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 82–89. – doi: 10.18499/2225-7357-2024-13-4-82-89. – EDN KVTQYB.
2. Кан, И.В. Вариантная анатомия альвеолярных отростков верхних челюстей/ И.В. Кан // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 74, № 1.2. – С. 204–209.
3. Рязаева, Л.М. Вариантная анатомия альвеолярных отростков верхних челюстей / Л. М. Рязаева, Е. В. Жукова // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2024. – Т. 2. – С. 205–211. – EDN NJFMBR.
4. Особенности строения и размеров челюстей у пациентов с мезиальной окклюзией / А.Б. Маллаева [и др.] // Ортодонтия. – 2020. – №4. – С. 11–23.
5. Дибирова, П.Ш. Обоснование применения компьютерной томографии для диагностики зубочелюстных аномалий / П.Ш. Дибирова [и др.] // Ортодонтия. – 2021. – №3. – С. 49–50.
6. Косырева, Т.Ф. Эффект ортодонтической коррекции сужения зубных рядов верхнечелюстным несъёмным аппаратом с винтом в период пубертатного скачка в росте / Т.Ф. Косырева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 143–152. – doi: 10.33925/1683-3031-2023-564.
7. Milos, D. Craniofacial Growth in Adolescence and its Influence on the Mandibular Incisor Crowding. / D. Milos [et al.] // Acta Stomatol Croat. – 2021. – Vol. 55, №1. – P. 37–44. – doi: 10.15644/asc55/1/5. PMID: 33867536; PMCID: PMC8033627.

## REFERENCES

1. Kabak, S.L., Melnichenko, Y.M., Pilchuk, A.V. Clinical anatomy of the maxilla. Journal of Anatomy and Histopathology. 2024;13(4):82–89. DOI: 10.18499/2225-7357-2024-13-4-82-89. EDN: KVTQYB.
2. Kan, I.V. Variant anatomy of the alveolar processes of the upper jaws. Vrach-aspirant. 2016;74(1.2):204–209.
3. Ryazaeva, L.M., Zhukova, E.V. Variant anatomy of the alveolar processes of the upper jaws. Integrative Trends in Medicine and Education. 2024;2:205–211. EDN: NJFMBR.
4. Mallaeva, A.B., et al. Features of the structure and dimensions of jaws in patients with mesial occlusion. Orthodontics. 2020;(4):11–23.
5. Dibirova, P.Sh., et al. Rationale for the use of computed tomography for the diagnosis of dentoalveolar anomalies. Orthodontics. 2021;(3):49–50.
6. Kosyreva, T.F., et al. The effect of orthodontic correction of dental arch narrowing with a maxillary fixed appliance with a screw during the pubertal growth spurt. Pediatric Dentistry and Prevention. 2023;23(2):143–152. DOI: 10.33925/1683-3031-2023-564.
7. Milos, D., et al. Craniofacial growth in adolescence and its influence on the mandibular incisor crowding. Acta Stomatol Croat. 2021;55(1):37–44. DOI: 10.15644/asc55/1/5. PMID: 33867536; PMCID: PMC8033627.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-46-51
УДК 611.424
© Коллектив авторов, 2026

К.Ш. Ганцев[1,2], К.И. Ишмухаметов[1,2], С.Ф. Урманчеев[3],
Д.С. Турсуметов[1], К.В. Меньшиков[1], А.В. Мансурова[1], С. Файзализода[1]

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ АППАРАТА ЛЕВОГО ЛИМФОВЕНОЗНОГО СОУСТЬЯ

*[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*
*[2]Центр цифровой онкологии Азиатской академии наук, г. Гонконг*
*[3]Институт механики имени Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН, г. Уфа*

**Резюме**
Аппарат лимфовенозного соустья, образованный терминальным отделом грудного лимфатического протока и веной, ответственен за транспортировку в кровеносное русло нескольких литров лимфы в сутки. Детальное исследование данной анатомической структуры позволит расширить представление о патогенезе множества патологий, связанных с лимфатической системой.
*Цель*. Математическое моделирование аппарата левого лимфовенозного соустья, что позволит в будущих исследованиях симулировать его работу и уточнить патогенез заболеваний, связанных с нарушением работы аппарата.
*Материал и методы.* Математический метод моделирования основывался на данных, полученных из собственных исследований, проведенных на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 им. В.Г. Сахаутдинова г. Уфы, одобренных Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ, а также данных литературы.
*Результаты.* Динамика лимфотока описывается уравнениями Навье–Стокса, а деформации стенок – уравнениями теории упругости. Получена зависимость напряжений и давления от геометрических и динамических параметров системы, в том числе установлена обратная кубическая зависимость давления от радиуса внутренней поверхности цилиндра.
*Заключение.* Результаты исследования направлены на создание многоуровневой математической и цифровой модели лимфовенозного соустья, которая может быть использована для разработки цифрового двойника и расширения возможностей диагностики и лечения пациентов, а также для образовательной подготовки в медицинской сфере.
***Ключевые слова:*** лимфатическая система, математическое моделирование, грудной лимфатический проток, лимфовенозное соустье.

K.Sh. Gantsev, K.I. Ishmukhametov, S.F. Urmancheev,
D.S. Tursumetov, K.V. Menshikov, A.V. Mansurova, S. Fayzalizoda

## MODELING THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE LEFT LYMPHOVENOUS JUNCTION APPARATUS

**Abstract**
The lymphovenous junction, formed by the terminal portion of the thoracic duct and the vein, is responsible for transporting several liters of lymph into the bloodstream per day. A detailed study of this anatomical structure will allow us to better understand the pathogenesis of numerous pathologies associated with the lymphatic system.
*The aim* of this study is to mathematically model the left lymphatic junction apparatus, which will allow future studies to simulate its function and clarify the pathogenesis of diseases associated with its dysfunction.
*Material and methods.* The mathematical modeling method was based on data obtained from our own research at the Pathology Department of the V.G. Sakhautdinov City Clinical Hospital No. 21 in Ufa, approved by the Local Ethics Committee of the Bashkir State Medical University, as well as literature data.
*Results.* Lymph flow dynamics is described by the Navier-Stokes equations, and wall deformations are described by the equations of elasticity theory. Stress and pressure dependences on the geometric and dynamic parameters of the system are obtained, including an inverse cubic dependence of pressure on the radius of the inner surface of the cylinder.
*Conclusion.* The study's results are aimed at creating a multi-level mathematical and digital model of the lymphovenous junction, which can be used to develop a digital twin and to expand diagnostic capabilities, patient treatment, and medical education.
***Keywords:*** lymphatic system, mathematical modeling, thoracic lymphatic duct, lymphovenous junction.

### Введение

Иммунная система человека играет большую роль в гомеостазе. Нарушения ее функционирования связаны со старением, онкологическими заболеваниями, системными воспалительными реакциями и другими биологическими состояниями. Эффективность защитных механизмов лимфатической системы во многом зависит от состояния ее составных частей. Одной из недооцененных, но важных составляющих иммунной системы является аппарат левого лимфовенозного соустья (ЛВС).

Цель исследования – математическое моделирование аппарата левого ЛВС, что позволит в будущих исследованиях симулировать его работу и уточнить патогенез заболеваний, связанных с нарушением работы аппарата.

### Материал и методы

Математический метод моделирования был основан на данных, полученных из собственных исследований, проведенных на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 им. В.Г. Сахаутдинова г. Уфы, одобренных Локальным этическим комитетом

ФГБОУ ВО БГМУ, а также данных научных публикаций «National Center for Biotechnology Information Search database (PubMed/Medline)» и «Научная электронная библиотека ELibrary» с использованием ключевых слов: «lymphangion», «thoracic duct», «terminal part of thoracic duct», «lymphovenous junction», «лимфангион», «грудной лимфатический проток», «терминальный отдел грудного лимфатического протока», «лимфовенозное соустье».

**Анатомия и физиология аппарата ЛВС.** Левое лимфовенозное соустье (ЛВС) – это зона впадения терминального отдела лимфатического протока в вену (подключичную, яремную или угол между ними). Через систему грудного лимфатического протока проходит до 80% всей лимфы организма (около 3–5 литров в сутки), оставшиеся 20% – через систему правого лимфатического протока. Такая функциональная нагрузка возможна благодаря наличию специализированного аппарата левого лимфовенозного соустья, включающего развитый сфинктер, клапанный аппарат и ряд других анатомических особенностей (рис. 1) [1].

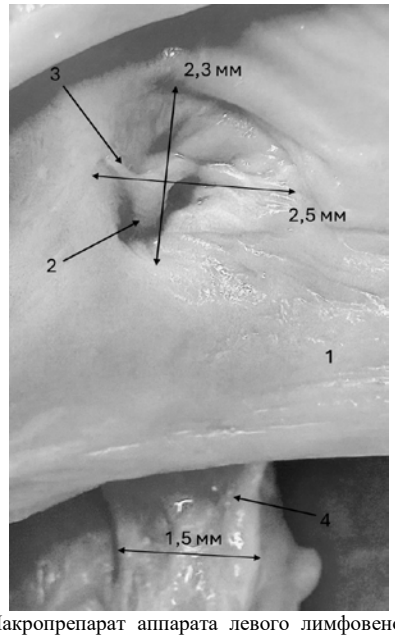



Рис. 1. Макропрепарат аппарата левого лимфовенозного соустья: 1 – подключичная вена; 2 – головка сфинктера лимфовенозного соустья; 3 – наружный полулунный клапан лимфовенозного соустья; 4 – терминальный отдел грудного лимфатического протока

Средний диаметр терминального отдела грудного лимфатического протока превышает 2 мм. Помимо основного ствола в венозную систему могут впадать дополнительные ветви – обычно 2 и более протоков, хотя возможны и иные анатомические варианты [2].

Стенка грудного лимфатического протока состоит из трёх слоёв: интимы, медии и адвентиции. Интима представлена эндотелиальным слоем. На расстоянии до 10±2 мм от ЛВС располагается клапан, являющийся дупликатурой внутренней оболочки. Средний слой (медиа) включает гладкомышечные волокна, которые в области впадения в вену формируют сфинктер длинной около 4 мм. Эти волокна ориентированы преимущественно продольно и циркулярно. Гладкомышечные клетки участвуют в сокращении протока и могут входить в структуру створок клапана, влияя на его функционирование – препятствование перерастяжению в радиальном направлении и ретроградному току лимфы и крови. Со стороны вены также имеется клапан, образованный дупликатурой эндотелия вены и прикрывающий ЛВС для обеспечения ламинарного потока крови. Адвентиция в основном состоит из коллагеновых и других соединительнотканных волокон. Толщина стенки грудного лимфатического протока составляет примерно 0,4±0,05 мм [1-3].

Особенностью работы аппарата левого ЛВС является значительная разница давлений: среднее давление в грудном лимфатическом протоке при расслабленном сфинктере составляет около 156,9 Па (16 мм вод. ст.), тогда как давление в подключичной вене достигает примерно 980,7 Па (100 мм вод. ст.) [4]. Таким образом, существует отрицательный градиент давления. Для его преодоления требуется активное непрерывное сокращение мышечных волокон сфинктера ЛВС, создающее дополнительное давление до 110 мм вод. ст. и выше. Это обеспечивает продвижение лимфы из камеры ЛВС в венозный кровоток.

Строение и функции аппарата левого ЛВС во многом похожи на строение и функции сердца. Наличие клапанного аппарата (часто полулунной формы), эндотелия, развитого мышечного слоя, наружной оболочки определяют анатомическую схожесть аппарата левого ЛВС с сердцем, а особенности процессов сокращения и расслабления мышечного компонента стенки, механизмы препятствования обратному лимфотоку, необходимость в преодолении давления для антеградного тока жидкостей определяют схожесть физиологическую. Это побуждает к сравнению этих двух центральных звеньев кровеносной и лимфатической систем. Так, аппарат левого лимфовенозного соустья можно назвать «вторым», «лимфатическим сердцем» человека.

Как известно, кровь обеспечивает ткани кислородом и питательными веществами в капиллярах путем перфузии, после чего её состав меняется (оперируя классическими по-

нятиями, «артериальная» кровь становится «венозной»). При поступлении лимфы в кровеносное русло состав крови также будет меняться, вследствие чего образуется новая биологическая среда. Планируются изучение и моделирование процесса смешивания лимфы и крови, а также значимости этого явления в будущих исследованиях.

Нарушения функционирования аппарата левого ЛВС, по мнению многих авторов, имеют важное значение в развитии лимфовенозной недостаточности, которая проявляется лимфедемой, а также сопровождается снижением эффективности работы иммунной системы [4]. Кроме того, аппарат левого ЛВС является последним звеном лимфотока, а значит участвует в процессе циркуляции опухолевых клеток и опухолевых ДНК при раке, может стать терапевтической мишенью для профилактики отдаленного прогрессирования.

**Особенности сокращения сфинктера ЛВС.** Ключевым механизмом для преодоления постнагрузки в виде центрального венозного давления для грудного лимфатического протока служат мышечные сокращения стенки, особенно сокращения утолщенного мышечного слоя терминальной части грудного лимфатического протока – сфинктера. Макроскопически сфинктер обычно представлен шарообразным выпячиванием стенки протока – головкой (рис. 1).

Биохимические и физиологические основы сокращения гладкомышечных клеток широко представлены в литературе, однако сокращение гладкой мышцы стенки грудного лимфатического протока очевидно имеет свои особенности, которые недостаточно описаны в научных публикациях.

Фундаментальным трудом, описавшим механизм взаимодействия актина и миозина, стала работа Хаксли, которая послужила появлению новых более современных кинетических моделей мышечного сокращения [5]. Классическая модель, описывающая модель сокращения на уровне миофиламентов представлена на рис. 2.

Начало сокращения начинается с открытия каналов для поступления кальция в саркоплазму из интестинальной жидкости и внутриклеточных депо. Основным пусковым механизмом для активации таких каналов служит, по-видимому, растяжение стенки сосуда с активацией барорецепторов, хотя на сокращение могут влиять и другие факторы, например иннервация и спонтанная сократительная активность пейсмейкеров [7]. Входящий кальциевый ток деполяризует мембрану и приводит к открытию еще большее количество потенциалзависимых кальциевых каналов.

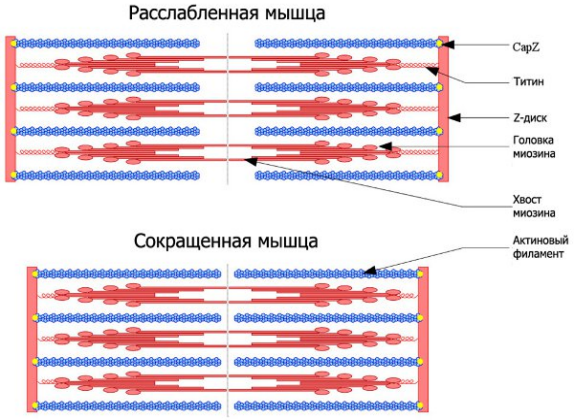



Рис. 2. Схема расслабления и сокращения по Хаксли [6]

Сокращение гладких мышц происходит по миозиновому типу регуляции. Повышение концентрации ионов кальция запускает реакцию связывания их с регуляторным белком кальмодулином с четырьмя связывающими участками. Конформационные изменения кальмодулина вследствие присоединения кальция позволяют комплексу Са-кальмодулин активировать киназу легких цепей миозина. В покое этот фермент неактивен из-за наличия ингибиторного участка, который закрывает активный центр протеинкиназы, а Са-кальмодулиновый комплекс открывает активный центр.

Под действием киназы легких цепей происходит перенос фосфата с молекулы АТФ на регуляторную легкую цепь миозина. После фосфорилирования легкой цепи миозин взаимодействует с актином, реализуя процесс мышечного сокращения [8].

Классическое представление механического взаимодействия актина с миозином основано на гипотезе рычага, согласно которой головки миозина, связавшие и гидролизовавшие АТФ, связываются с активными центрами актина посредством электростатического взаимодействия отрицательно заряженных групп актина и положительно заряженных групп миозина. Затем слабая связь актина с миозином преобразуется в более прочную, что вызывает конформационное изменение – поворот головки миозина (рычага), а также высвобождает продукты гидролиза АТФ, энергия которой преобразовалась в механическую работу рычага. Этот поворот головки миозина тянет актиновую нить к центру саркомера. После этого на освободившийся АТФ-азный карман поступает новая молекула АТФ, в результате центр, связывающий актин с миозином, закрывается. В этом состоянии

головка готова к совершению нового цикла работы рычага [9].

**Математическое моделирование.** Знания об анатомическом строении и физиологическом функционировании аппарата левого ЛВС легли в основу математической модели.

Терминальный отдел грудного лимфатического протока представлен в виде полого толстостенного цилиндра (рис. 3).

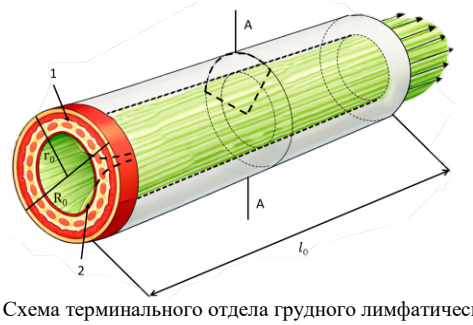



Рис. 3. Схема терминального отдела грудного лимфатического протока: $r_0$ – текущий внутренний радиус цилиндра; $R_0$– текущий внешний радиус цилиндра; $l_0$– длина текущего участка цилиндра; АА – сечение; 1 – мышечная ткань сфинктера; 2 – клапан (иллюстрация авторов)

Движение жидкости внутри него рассматривается как течение при осесимметричном сжатии стенок оболочки, вызванном сокращением циркулярных мышечных волокон. Поведение жидкости описывается уравнениями Навье–Стокса для вязкой несжимаемой среды [10] (1):

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla)\vec{v} = \frac{-1}{\rho} grad p + \frac{\mu}{\rho}\nabla^2 \vec{v}, \quad (1)$$

где $\vec{v} = v_r\vec{e_r} + v_z\vec{e_z}$, p – давление, $\rho$ – плотность, $\nabla$ – оператор набла, $\nabla^2$ – оператор Лапласа, $\mu$ – вязкость.

На первом этапе моделирования влияние продольных мышечных волокон не учитывается.

Предположим, что в начальный момент времени циркулярные мышечные волокна расположены на определенном начальном расстоянии от оси цилиндра, что задаёт соответствующее граничное условие. Осесимметричное сжатие толстостенного цилиндра в результате сокращения мышечных волокон описывается неоднородным бигармоническим уравнением Эйри [11] (2):

$$\nabla^2\nabla^2\chi = -(1-\nu)\left(\frac{1}{r}\frac{\partial f_r}{\partial r} + \frac{\partial^2 f_r}{\partial r^2}\right), \quad (2)$$

где $f_r = -\rho\frac{\partial u_r}{\partial t^2}$, $u_r$ – радиальное перемещение, $\chi$ – функция напряжений.

В результате решения уравнения (2) по аналогии с решением задачи Ламэ при отсутствии массовых сил и действий на толстостенный цилиндр сжимающих тангенциальных сил и внутреннего давления, как показано на примере сечения АА (рис. 4), получим распределение радиальных и тангенциальных напряжений ((3), (4)):

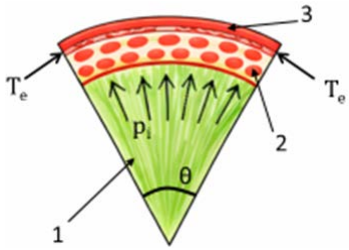



Рис. 4. Сечение АА цилиндра: $p_i$ – внутреннее давление; $T_e$ – сжимающие тангенциальные напряжения; 1 – лимфа; 2 – продольные гладкомышечные волокна; 3 – циркулярные гладкомышечные волокна (иллюстрация авторов)

$$\sigma_r = -\frac{T_e R_0^2 + p_i r_0^2}{R_0^2 + r_0^2} + \frac{(T_e - p_i) r_0^2 R_0^2}{R_0^2 + r_0^2} \cdot \frac{1}{r^2}, \quad (3)$$

$$\sigma_\theta = -\frac{T_e R_0^2 + p_i r_0^2}{R_0^2 + r_0^2} - \frac{(T_e - p_i) r_0^2 R_0^2}{R_0^2 + r_0^2} \cdot \frac{1}{r^2} \quad (4)$$

Кроме того, распределение поля перемещений можно описать следующим соотношением (5):

$$u = \frac{-(1+\nu)}{E\cdot\left(R\left|0\right|2 + r_0^2\right)}. \quad (5)$$

Следует отметить, что в данной постановке внутренний и внешний радиусы цилиндра зависят от времени. Это позволяет использовать текущий внутренний радиус как граничное условие для гидродинамической части задачи, описывающей течение жидкости в канале.

Принимая, что радиальная скорость жидкости равна скорости движения внутренней границы цилиндра:

$$v_r = -\frac{dr(t)}{dt} \quad (6)$$

а также используя закон сохранения массы, можно установить связь между осреднённой продольной скоростью и радиальной скорости:

$$v_z = \frac{2z}{R} v_r. \quad (7)$$

Далее можно провести оценку зависимости максимального давления в жидкости от внутреннего радиуса цилиндра:

$$P\frac{2\mu v_r l^2}{r^3}_{max}. \quad (8)$$

Таким образом, при заданной скорости радиального схождения цилиндра давление увеличивается по закону обратной кубической зависимости.

Регистрация мембранного потенциала гладкой мускулатуры сосудистой стенки описывается как потенциал действия с формированием плато [12]. Потенциалы действия гладких мышц более длительные, чем потенциалы других мышц с формированием обычных спаек. Плато-паттерн можно представить как периодический сигнал, у которого есть быстрый входящий фронт и более длительная квазистационарная фаза. Если обозначить один период такого сигнала, как *f(t)* на интервале $0 \le t \le T$, то его можно разложить в ряд Фурье (9).

Полученный спектральный разбор позволяет перейти от описания сигнала к его количественной характеристике и использовать параметры гармонического состава в качестве входных данных для последующего численного моделирования сокращений сфинктера ЛВС.

$$f(t) = \frac{3A}{8} + \sum_{n=1}^{\infty}\left(a_n cos(2\pi nt) + b_n sin(2\pi nt)\right) \quad (9)$$

**Заключение.** В заключение следует подчеркнуть возрастающую значимость математического моделирования как инструмента биомедицинских исследований. Создание цифровых двойников органов человека позволит более детально изучать влияние различных воздействий на биологические системы и научно обосновывать методы лечения в дополнение к традиционным подходам [13]. Развитие цифровых технологий в медицине открывает новые возможности для диагностики, терапии и прогнозирования исхода заболеваний.

Построение математической, а в дальнейшем и цифровой модели аппарата лимфовенозного соустья позволит повысить эффективность помощи пациентам с патологиями лимфатической системы и сопутствующими заболеваниями.

В перспективе полученные результаты станут основой для разработки многоуровневой виртуальной модели аппарата ЛВС. Объединение физических и биологических аспектов в рамках модели позволит создать цифрового двойника аппарата ЛВС и расширит возможности исследования анатомических структур, в том числе в образовательном процессе подготовки студентов-медиков.

***Сведения об авторах статьи:***

**Ганцев Камиль Шамилевич** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gantseff@mail.ru.

**Ишмухаметов Камил Ильдарович** – ассистент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: oncology.kii@gmail.com.

**Урманчеев Саид Федорович** – д.ф.-м.н., профессор, главный научный сотрудник, зав. лабораторией «Механика многофазных систем» Института механики им. Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail: said@anrb.ru.

**Турсуметов Давлат Сайтмуратович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufa.davlat@gmail.com.

**Меньшиков Константин Викторович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kmenshikov80@bk.ru.

**Мансурова Алина Вячеславовна** – ассистент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alinkan804@mail.ru.

**Файзализода Санои** – ассистент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sanoihirurg@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сфинктер лимфовенозного соустья: особенности структуры и функции / Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, З. Х. Хусейнзода [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2025. – № 4. – С. 11-19. – DOI 10.52888/0514-2515-2025-367-4-11-19.
2. Лимфовенозное соустье и его клинико-анатомические особенности / Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, Р. А. Рустамханов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – № 4. – С. 48-54.
3. Петренко, В. М. Миоциты в створках клапанов грудного протока // Современные проблемы науки и образования. – 2004. – № 1. – С. 25-28.
4. Kylat, R. I. Neonatal Lymphedema from Thoracic Duct Obstruction Complicating Percutaneous Intravenous Central Catheterization / R. I. Kylat, P. H. Kuo, A. D. Bedrick, M. H. Witte // Lymphology. – 2017. – Т. 50, № 2. – С. 67-72. – PMID: 30234243.
5. Huxley, H. E. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation / H. E. Huxley, J. Hanson // Nature. – 1954. – Т. 173. – С. 973-976.
6. Richfield, D. Medical gallery of David Richfield / D. Richfield // WikiJournal of Medicine. – 2014. – Т. 1, № 2. – DOI: 10.15347/wjm/2014.009. – ISSN 2002-4436.
7. Kelly, B. Spontaneous contractions of the human thoracic duct – Important for securing lymphatic return during positive pressure ventilation? / B. Kelly, C. L. Smith, M. Saravanan, Y. Dori, V. E. Hjortdal // Physiol Rep. – 2022. – Т. 10, № 10. – С. e15258. – DOI: 10.14814/phy2.15258. – PMID: 35581742. – PMCID: PMC9114659.
8. Телина, Э. Н. Гладкая мышца: современный взгляд на строение и механизмы функционирования / Э. Н. Телина, Н. К. Хабибуллина, А. Л. Зефиров. – Казань : Арт-кафе, 2007. – 126 с.
9. Кубасова, Н. А. Молекулярный механизм работы актин-миозинового мотора в мышце / Н. А. Кубасова, А. К. Цатурян // Успехи биологической химии. – 2011. – Т. 51. – С. 233-282.
10. Лойцянский, Л. Г. Механика жидкости и газа / Л. Г. Лойцянский. – М.: Дрофа, 2003. – 840 с.
11. Новацкий, В. Теория упругости / В. Новацкий. – М. : Мир, 1975. – 872 с.

12. Ulyanova, A. Excitability of Vascular Smooth Muscle / A. Ulyanova. – 2019. – DOI: 10.5772/intechopen.85053.
13. Sun, T. The Digital Twin in Medicine: A Key to the Future of Healthcare? / T. Sun, X. He, X. Song, L. Shu, Z. Li // Front Med (Lausanne). – 2022. – T. 9. – C. 907066. – DOI: 10.3389/fmed.2022.907066. – PMID: 35911407. – PMCID: PMC9330225.

## REFERENCES

1. Gantsev SH, Kzyrgalin SR, Khuseinzoda ZKh, et al. Sphincter of the lymphovenous junction: structural and functional features. Zdravookhranenie Tadzhikistana. 2025;4:11-19. (in Russ) DOI: 10.52888/0514-2515-2025-367-4-11-19.
2. Gantsev SH, Kzyrgalin SR, Rustamkhanov RA, et al. Lymphovenous junction and its clinical and anatomical features. Bashkortostan Medical Journal. 2022;4:48-54. (in Russ)
3. Petrenko VM. Myocytes in the cusps of thoracic duct valves. Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya. 2004;1:25-28. (in Russ)
4. Kylat RI, Kuo PH, Bedrick AD, Witte MH. Neonatal lymphedema from thoracic duct obstruction complicating percutaneous intravenous central catheterization. Lymphology. 2017;50(2):67-72. (in Engl) PMID: 30234243.
5. Huxley HE, Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. Nature. 1954;173:973-976. (in Engl)
6. Richfield D. Medical gallery of David Richfield. WikiJournal of Medicine. 2014;1(2). (in Engl) DOI: 10.15347/wjm/2014.009. ISSN: 2002-4436.
7. Kelly B, Smith CL, Saravanan M, Dori Y, Hjortdal VE. Spontaneous contractions of the human thoracic duct – Important for securing lymphatic return during positive pressure ventilation? Physiol Rep. 2022;10(10):e15258. (in Engl) DOI: 10.14814/phy2.15258. PMID: 35581742. PMCID: PMC9114659.
8. Telina EN, Khabibullina NK, Zefirov AL. Gladkaya my`shcza: sovremenny`j vzglyad na stroenie i mexanizmy` funkcionirovaniya (Smooth muscle: a modern view of structure and mechanisms of function). Kazan: Art-Cafe; 2007. 126 p. (in Russ)
9. Kubasova NA, Tsaturyan AK. Molecular mechanism of actin-myosin motor operation in muscle. UBKh. 2011;51:233-282. (in Russ)
10. Loitsyansky LG. Mekhanika zhidkosti i gaza (Mechanics of fluid and gas). Moscow: Drofa; 2003. 840 p. (in Russ)
11. Novatsky V. Teoriya uprugosti (*Theory of elasticity*). Moscow: Mir; 1975. 872 p. (in Russ)
12. Ulyanova A. Excitability of vascular smooth muscle. 2019. (in Engl) DOI: 10.5772/intechopen.85053.
13. Sun T, He X, Song X, Shu L, Li Z. The digital twin in medicine: a key to the future of healthcare? Front Med (Lausanne). 2022;9:907066. (in Engl) DOI: 10.3389/fmed.2022.907066. PMID: 35911407. PMCID: PMC9330225.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-52-57
УДК 616.43-099:616.831-008.6
© Коллектив авторов, 2026

Т.А. Печникова, Е.Л. Баженов, Н.А. Кирьянов, Г.С. Иванова, А.Б. Башмаков

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

*ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ижевск*

**Резюме**

Эндотоксикоз – неспецифический процесс, развивающийся вследствие накопления в организме токсических продуктов обмена. Среди органов, участвующих в реакции организма, большую роль играют органы гипоталамо-гипофизарной-тиреоидной системы.

*Цель*. Установить механизмы повреждения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в условиях эндотоксикоза, вызванного острым экспериментальным перитонитом.

*Материал и методы.* Эксперимент выполнен на нелинейных белых крысах. Острый перитонит воспроизводился внутрибрюшинным введением аутогенной каловой взвеси. В сыворотке крови животных определялись молекулы средней массы. Для гистологического и электронно-микроскопического исследования брались брюшина, средний гипоталамус, аденогипофиз и щитовидная железа. Радиоиммунологически определялись антитела к тиреоглобулину.

*Результаты.* С самого начала эксперимента во всех исследуемых органах наблюдались выраженные сосудистые расстройства на уровне микроциркуляторного русла, альтернативные изменения в клетках органов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, которые увеличивались в динамике эксперимента параллельно с нарастанием молекул средней массы в крови животных.

*Заключение.* Эндотоксикоз сопровождается выраженными сосудистыми расстройствами и деструктивными процессами в органах гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, что ведёт к истощению секретирующих клеток в периферических органах внутренней секреции и существенному расстройству метаболизма в органах-мишенях.

***Ключевые слова:*** эндотоксикоз, острый перитонит, гипоталомо-гипофизарно-тиреоидная система, щитовидная железа.

T.A. Pechnikova, E.L. Bazhenov, N.A. Kiryanov, G.S. Ivanova, A.B. Bashmakov

# MECHANISMS OF DAMAGE TO THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS ORGANS IN ENDOGENOUS INTOXICATION

**Abstract**

Endotoxicosis is a nonspecific process that develops as a result of the accumulation of toxic metabolic products in the body. Among the organs involved in this response, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis plays a major role.

*Aim*. To establish the mechanisms of damage to the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during acute endotoxicosis caused by acute experimental peritonitis.

*Material and Methods*. The experiment was performed on nonlinear albino rats. Acute peritonitis was induced by intraperitoneal administration of autogenous fecal suspension. Medium-weight molecules were determined in the animals' blood serum. The peritoneum, mid-hypothalamus, adenohypophysis, and thyroid gland were examined for histological and electron microscopic examination. Antithyroglobulin antibodies were determined by radioimmunoassay.

*Results*. From the very beginning of the experiment, pronounced vascular disturbances in the microcirculation were observed in all organs studied, along with alterative changes in the cells of the hypothalamic-pituitary-thyroid system. These changes increased over the course of the experiment, paralleling the increase in average-weight molecules in the animals' blood.

*Conclusion*. Endotoxicosis is accompanied by pronounced vascular disturbances and destructive processes in the organs of the hypothalamic-pituitary-thyroid system, leading to depletion of secretory cells in the peripheral endocrine organs and significant metabolic disturbances in the target organs.

***Keywords:*** endotoxicosis, acute peritonitis, hypothalamic-pituitary-thyroid system, thyroid gland.

## Введение

В современной медицинской практике одной из наиболее часто обсуждаемых проблем является эндогенная интоксикация. Ее прогрессирование приводит к полиорганной недостаточности и, как следствие, к высокой летальности [1]. Постоянно появляются все новые данные, которые способствуют глубокому пониманию этиологии и механизмов патогенеза, а также этапов развития патологического процесса, которые можно корректировать терапевтическими и хирургическими методами [2]. В настоящее время эндотоксикоз (ЭТ) рассматривается как неспецифический процесс, протекающий независимо от этиологического фактора (первичного очага интоксикации) и становящийся генерализованным вследствие накопления в организме токсических продуктов обмена собственного организма [2]. При этом очень важно иметь в виду факторы, играющие важную роль в развитии ЭТ. Во-первых, концентрационный фактор – то есть количество токсических единиц в крови, во-вторых, временной фактор – длительность пребывания токсических продуктов в организме, в-третьих, интенсивность кровотока в органе, нарушение реологических свойств крови и повышение проницаемости сосудов микроциркуляции, которые стали источником поступления токсических веществ за пределы сосудистой стенки. [2]. Исследования, направленные на изучение состава ток-

сических продуктов, определили, что они представлены различными химическими элементами: медиаторами воспаления, молекулами среднемолекулярной массы (МСМ), продуктами перекисного окисления липидов, продуктами обмена и другими биологически активными веществами, способными повреждать ткани [3,4]. В процессе ЭТ можно выделить три фазы: 1 фаза – локальное накопление токсических продуктов в первичном патологическом очаге, 2 фаза – токсемия и 3 фаза – повреждение органов и систем организма (синдром полиорганной недостаточности) [5]. Большую роль в реакции организма на ЭТ играют органы эндокринной системы и, в частности, органы гипоталамо-гипофизарной-тиреоидной системы, которая контролирует синтез и секрецию гормонов щитовидной железы [1].

Щитовидная железа (ЩЖ) – многокомпонентная структура, включающая в себя тиреон, представленный фолликулами, интерфолликулярными группами тиреоцитов, нервными волокнами, соединительной тканью, гемо- и лимфокапиллярами, тучными клетками, макрофагами. При действии на железу патогенных факторов происходит существенная перестройка всех структурных элементов железы с развитием не только альтерации, но и адаптационно-компенсаторных процессов [6]. Гормоны щитовидной железы необходимы для поддержания основного обмена, дифференцировки центральной нервной системы, поддержания температурного режима в организме. Поэтому изучение патоморфологии щитовидной железы при ЭТ имеет существенное значение для понимания дисфункции этого органа. В частности, ЭТ приводит к колебаниям концентрации тиреоидных гормонов в крови. При этом на ранних этапах ЭТ характерно нарастание синтетической активности, а в более поздний период – её снижение [6,7].

Таким образом, изучение факторов и механизмов прогрессирования эндогенной интоксикации остается приоритетным направлением в развитии современной науки [2].

Цель исследования – установить механизмы повреждения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в условиях ЭТ, вызванного острым экспериментальным перитонитом (ОЭП).

**Материал и методы**

Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах. В каждой серии опытов использовалось по 4 животных, включая группу сравнения, общее количество животных составило 16 особей. Животные были разделены на 4 группы – группа сравнения и подопытные животные, включающие в себя 3 группы. Животные выводились из эксперимента под хлороформным наркозом через 6–12 часов, 1 сутки и 2-3 суток. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме на универсальной диете. Острый экспериментальный перитонит воспроизводили внутрибрюшинным введением 1,5-2 мл 2,5-5% аутогенной каловой взвеси на физиологическом растворе. В сыворотке крови животных определяли МСМ на спектрофотометре СФ-2000 при длинах волн 254 нм и 280 нм [8]. Для гистологического электронно-микроскопического исследования брали брюшину и эндокринные органы (средний гипоталамус, аденогипофиз и ЩЖ). Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, жидкости Буэна с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, паральдегидфуксином с докраской азаном по Гейденгайну, ставили ШИК-реакцию. Диаметр фолликулов и высоту тиреоцитов (200 клеток) определяли с помощью окуляра-микрометра МОФ-1. Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью критерия Стьюдента. Кусочки внутренних органов фиксировали в 4% параформе на буфере Хенкса (pH 7,3), постфиксировали в 1% растворе четырехокиси осмия, обезвоживали в спиртах и заключали в смесь «эпон–аралдит». Полутонкие и ультратонкие срезы изготовляли на ультратоме LKB-8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Ультратонкие срезы исследовали в электронном микроскопе JEM-100B. Молекулы среднемолекулярной массы определялись в периферической крови скрининг-методом по методике Габриэлян Н. И. (1981 г.) [9] на СФ-2000 при длинах волн 254 и 280 нм. Радиоиммунологически с помощью коммерческого тест-набора определяли антитела к тиреоглобулину. Все цифровые показатели оценивались согласно критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

С самого начала эксперимента во всех исследуемых органах наблюдаются выраженные сосудистые расстройства на уровне микроциркуляторного русла, которые увеличиваются в динамике эксперимента параллельно нарастанию МСМ в крови животных: в течение 1-х суток концентрация МСМ достигала 0,243±0,008 усл. ед., а на 3-ти сутки она со-

ставила 0,345±0,001 усл. ед. (в контрольной группе животных концентрация МСМ составляла 0,185±007 усл. ед.). При изучении гипоталамуса и гипофиза обнаруживается отчетливая картина гиперемии сосудов и отек мозговых оболочек преимущественно в базальной (парахиазмальной) области. Эти изменения продолжаются вплоть до конца эксперимента. Кроме отека часто выявляются очаги кровоизлияний в субарахноидальных ячейках. В просвете сосудов диагностируется картина сладжа и стаза эритроцитов (рис. 1).



Рис. 1. Фрагмент срединного возвышения. В сосудах первичного портального сплетения наблюдается явление сладжа эритроцитов. Убыль нейросекрета из внутренней зоны. 6 часов эксперимента; окрашивание паральдегид-фуксином с докраской азаном по Гейденгайну, увел. ×500

При электронно-микроскопическом исследовании эндотелиоциты набухшие с более выраженным пиноцитозом. Нарушения кровообращения с мозговых оболочек распространяются на сосуды гипоталамуса, которые наиболее четко выражены в области супраоптических ядер (СОЯ) и менее выражены в области паравентрикулярных ядрах (ПВЯ). Описанные изменения в микроциркуляторном русле обусловливают выраженный периваскулярный отек, что особенно характерно для реактивной стадии перитонита.

Развивающиеся сосудистые расстройства приводят к изменениям в нейроцитах гипоталамуса. Причем эти изменения отличаются не только в различных структурных элементах гипоталамуса, но и на различных стадиях эндотоксикоза. В первые 6-12 часов эксперимента в СОЯ и крупноклеточных субъядрах ПВЯ гипоталамуса преобладают крупные светлые нейроны I типа (рис. 2).

В цитоплазме клеток обнаруживаются типичные зрелые элементарные гранулы с электронно-плотной сердцевиной диаметром 500-600 нм. Они или отсутствуют, или регистрируются в небольшом количестве около гипертрофированного аппарата Гольджи. Помимо этого, регистрируются пузырьки диаметром 250-350 нм.

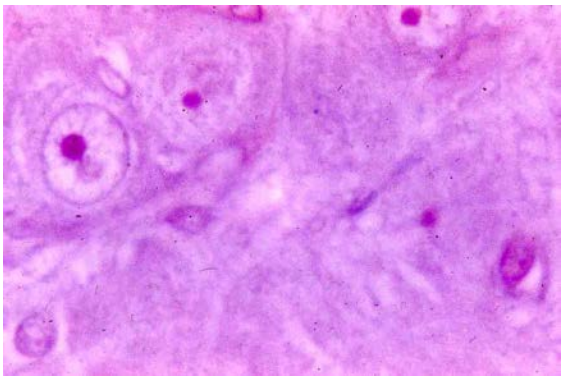


Рис. 2. Фрагмент супраоптического ядра с наличием светлых клеток I типа. 6-12 часов эксперимента; окраска паральдегид-фуксином с докраской азаном по Гейденгайну, увел. ×900

Убыль нейросекреторного материала регистрируется и по ходу нейрогипофизарного тракта (срединном возвышении и нейрогипофизе) (рис. 1). Описанные явления свидетельствуют о повышенном синтезе и секреции клетками гипоталамуса гормонов (вазопрессина и окситоцина), как адаптивной реакции на стресс, вызванный развивающимся ЭТ. Дальнейшее развитие ЭТ (1-2 сутки) с усилением дисциркуляторных расстройств приводит к угнетению деятельности нейронов СОЯ, в то время как активность крупноклеточных ядер ПВЯ остается высокой. Но уже на 3-и сутки эксперимента заметно возрастает число пикноморфных нейроэндокринных клеток (рис. 3), в которых имеют место накопление нейросекрета и повреждение митохондрий (рис. 4).

Особый интерес представляют мелкоклеточные популяции ПВЯ, ответственные за синтез и секрецию тиреолиберина и тиреостатина [10]. В цитоплазме электронно-микроскопически регистрируется расширение канальцев эндоплазматической сети (ЭПС) и аппарата Гольджи, что указывает на увеличении активности этих компонентов ПВЯ.



Рис. 3. Пикноморфные нейроэндокринные клетки в супраоптическом ядре. 3-и сутки эксперимента; окраска паральдегид-фуксином с докраской азаном по Гейденгайну, увел. ×900

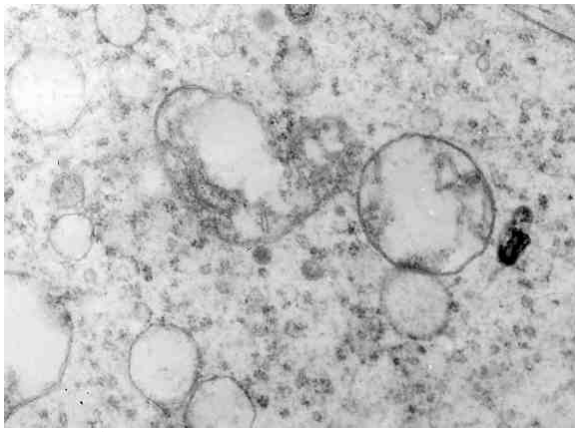


Рис. 4. Набухание митохондрий с разрушением крист и наличием в цитоплазме аутофаголизосом с липофусицином. 3-и сутки эксперимента (Электронограмма, увел. ×30000)

В аденогипофизе наряду с сосудистыми расстройствами в виде полнокровия, стаза, микротромбоза развиваются отек, распространяющийся на паренхиму железы, и мелкие диссеминированные некрозы эпителиоцитов (рис. 5).

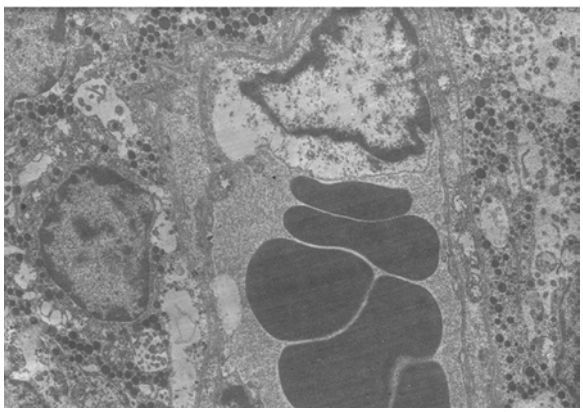


Рис. 5. Сладж эритроцитов в капилляре аденогипофиза. 1-е сутки эксперимента (Электронограмма, увел. ×5000)

Особого внимания заслуживает реакция тиреотропоцитов, которые участвуют в регуляции тиреотропной функции гипофиза. В течение 2-3 суток эксперимента в передней доле гипофиза преобладают крупные тиреотропоциты со светлой цитоплазмой. Отличительной чертой этих клеток является наличие в их цитоплазме мелких электронно-плотных сферических секреторных гранул диаметром 50-100 нм. Эти клетки продуцируют тиреотропный гормон, что вполне объяснимо, так как это активизирует продукцию тироидных гормонов. Одновременно с этим ряд клеток аденогипофиза подвергаются колликвационному некрозу (рис. 6).

Таким образом, создается мозаичность строения передней доли гипофиза – наряду с клетками с повышенной секреторной активностью встречаются клетки с деструктивными процессами вплоть до некроза.



Рис. 6. Колликвационный некроз тиреотропоцита. 1-е сутки эксперимента (Электронограмма, увел. ×18000)

Аналогичные проявления в сосудах микроциркуляторного русла формируются в щитовидной железе. Эти изменения регистрируются в капсуле и в паренхиме железы. Впервые данная морфологическая картина наблюдается в течение 3–6 часов ОЭП и характеризуется развитием спазма микроциркуляторного русла с развитием сладжа и стаза эритроцитов и краевого стояния лимфоцитов. В строме ЩЖ регистрируются мелкие геморрагии. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются картины микропиноцитоза и изменения поверхностного микрорельефа эндотелиоцитов, характеризующегося многочисленными инвагинациями и выростами цитоплазмы. Одновременно выявляется интенсивное накопление микропиноцитозных везикул в цитоплазме эндотелиоцитов. К 12-24 часам регистрируются очаговые повреждения апикальной поверхности эндотелиоцитов и митохондрий. Это приводит к нарастанию проницаемости сосудистой стенки и развитию отека базальной мембраны и стромы органа. Кроме жидкой части плазмы, в этот период через стенку сосудов выходят нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, что создает картину экссудативного воспаления (рис. 7).

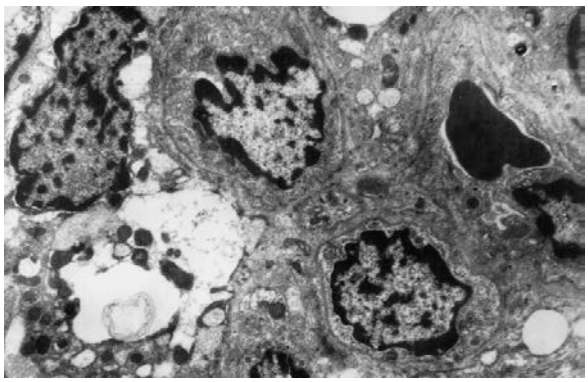


Рис. 7. Юные макрофаги в строме щитовидной железы. 12-24 часы эксперимента (Электронограмма, увел. ×6000)

Деструктивные процессы в клетках ЩЖ развиваются уже с первых часов и имеют однотипный характер. Самые ранние изменения обнаруживаются при электронно-микроскопическом исследовании. Так, выявлено, что в ядрах клеток возникает маргинация хроматина в свободнолежащие агрегаты. Каналы эндоплазматической сети расширяются, и наблюдается дисперсия рибосом. Характерными признаками ранних деструктивных изменений являются набухание митохондрий и разрушение их крист. Однако в эти сроки клеточные мембраны еще сохранены. В более поздние сроки хроматин ядер агрегируется в большие гранулярные массы, мембраны разрушаются с лизисом органелл клетки. Начиная с 12 часов эксперимента и особенно к концу первых суток эксперимента тиреоциты подвергаются колликвационному некрозу (рис. 8).

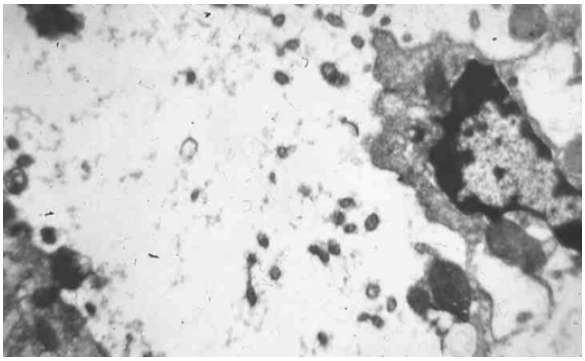


Рис. 8. Колликвационный некроз тиреоцита на 1-е сутки ОЭП (Электронограмма, увел. ×6000)

При этом отмечается массивная десквамация поврежденных клеток с пикнотичными ядрами в коллоид, что приводит к нарушению фолликулярного строения в центральных частях органа. При морфометрии железы получены данные об уменьшении среднего диаметра фолликулов. Если в контроле он составляет 42,4±0,83мкм, то на 12 часов диаметр уменьшается до 34,59±0,75 ($p<0,001$), а к 3-м суткам – до 30,28±0,62 мкм ($p<0,001$). При этом изменяется и высота тиреоидного эпителия. В контроле он составляет 7,95±0,11 мкм, к 3 часам эксперимента увеличивается до 8,38±0,12мкм ($p<0,05$). И лишь в поздние сроки (6 суток) эксперимента высота тиреоцитов снижается до 5,61±0,09мкм ($p<0,001$). Данные морфометрии свидетельствуют о снижении функции щитовидной железы. Однако увеличение высоты тиреоцитов сопровождается гиперплазией митохондрий, цистерны эндоплазматического ретикулума оказываются резко расширенными, а аппарат Гольджи активизируется.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о стойком гипофункциональном состоянии органа, развивающемся после кратковременного повышения его активности в первые часы эксперимента. Кроме этого, нами получены данные о том, что в условиях высокой токсемии наблюдаются нарушение целостности мембран и выход коллоида через базальную мембрану фолликулов, что приводит к повышению титра антител к тиреоглобулину. На 3-и сутки уровень антител к тиреоглобулину составил 1316,8±138,6 усл. ед. ($p<0,01$), контроль – 399,0±10,8 усл. ед. Через 6 суток уровень антител составил 936,3±116,1 усл. ед. ($p<0,01$). Проявлением этого являются выраженные сосудистые расстройства и инфильтрация стромы органа иммунокомпетентными клетками.

**Заключение**

Исследования органов и тканей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в динамике ЭТ показывают, что в них развиваются ряд стереотипных изменений, среди которых существенное место занимают сосудистые и деструктивные процессы. Выраженность данных изменений зависит не только от длительности течения процесса, но также от степени выраженности ЭТ, что отражает нарастание уровня МСМ в периферической крови. В основе этих изменений лежит действие токсических факторов на стенку сосудов. Сопряженное действие токсических продуктов и сосудистых изменений приводит к деструктивным процессам в клетках гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы. Они развиваются уже с первых часов и имеют однотипный характер. Возникнув как дистрофический процесс, эти изменения в конечном итоге приводят к колликвационному некрозу клеток описанных органов, что обусловливает резкое нарушение метаболизма и структурно-функциональной организации их и появлению второй волны интоксикации с повышением титра антител к тиреоглобулину. Это приводит к формированию порочного круга ЭТ, и события приобретают аутокаталитический характер.

Подводя итог описанным изменениям в гипоталамусе, гипофизе и щитовидной железе можно отметить, что они соответствуют картине общего адаптационного синдрома. На фоне значительного токсического воздействия возникают выраженные сосудистые расстройства и деструктивные процессы, приводящие к раннему истощению секретирующих клеток в периферических органах внутренней секреции и существенному расстройству метаболизма в органах-мишенях.

***Сведения об авторах:***

**Печникова Татьяна Аркадьевна** – аспирант-соискатель, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ижевского ГМУ Минздрава России. Адрес: 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 85. E-mail: schadie@yandex.ru.

**Баженов Евгений Леонидович** – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ижевского ГМУ Минздрава России. Адрес: 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 85. E-mail: bazhen17@bk.ru.

**Кирьянов Николай Александрович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО Ижевского ГМУ Минздрава России. Адрес: 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 85. E-mail: kirnik@list.ru.

**Иванова Галина Семёновна** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ижевского ГМУ Минздрава России. Адрес: 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 85. E-mail: gs1960@inbox.ru.

**Башмаков Александр Борисович** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ижевского ГМУ Минздрава России. Адрес: 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 85. E-mail: abashmakov22@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, В.В. Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота: автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – М.; Саранск, 2020. – 37 с.
2. Современные представления об основных звеньях патогенеза хирургического эндотоксикоза (обзор литературы) / О.В. Мидленко [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2024. – № 4. – С. 44–67.
3. Нарушения гомеокинеза при воспалительных процессах брюшной полости / В.Е. Рязанцев [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2024. – Т. 6, № S2. – С. 76–77.
4. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции / А.П. Власов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 65–72.
5. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве Ч. 1. Основные понятия о синдроме эндогенной интоксикации / С.В. Чермных [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 117–126.
6. Глумова, В.А. Структурные основы адаптационно-компенсаторных процессов в щитовидной железе животных в норме и в эксперименте // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2022. – №1. – С. 58–61.
7. Яглова, Н.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические механизмы и методы коррекции // Вестник РАМН. – 2013. – № 3. – С. 24–32.
8. Габриэлян, Н.И. Определение средних молекул скрининг-методом / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев // Клиническая медицина. – 1981. – № 10. – С. 38–42.
9. Калашникова, С.А. Гормональная дизрегуляция как компонент хронического эндотоксикоза (морфофункциональное исследование): автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – М., 2009. – 48 с.
10. Маслюков, П.М. Гипоталамические механизмы регуляции старения / П.М. Маслюков, А.Д. Ноздрачев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57, № 57. – С. 224–239.

## REFERENCES

1. Vasiliev, V.V. Konceptual'nye osnovy i nauchno-metodicheskoe obosnovanie novogo podhoda k profilaktike progres-sirovanija jendotoksikoza v urgentnoj hirurgii zhivota (Conceptual foundations and scientific and methodological substantiation of a new approach to preventing the progression of endotoxicosis in urgent abdominal surgery): avtoref. diss. … d-ra med. nauk. Moscow, Saransk, 2020, 37 p (In Russ).
2. Midlenko, O.V., Arkhireeva, L.YU., Arkhireeva, A.A., Midlenko, V.I., Parmenov, A.E., Chavga, A.I. Modern concepts on the main links in pathogenesis of surgical endotoxicosis (literature review). News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2024;(4): 44-67. (In Russ)
3. Ryazantsev, V.E., Vlasov, A.P., Mashnin, I.V. [et al.]. Narusheniya gomeokineza pri vospalitel'nykh protsessakh bryushnoi polosti (Homeokinetic disorders in inflammatory processes of the abdominal cavity). University Therapeutic Journal. 2024;(S2): 76-77. (In Russ)
4. Vlasov, A.P., Vasiliev, V.V., Vlasova, T.I., Muratova, T.A., Myshkina, N.A., Fedoseikin, I.V., Sitdikov, I.I. Endotoxin production in the early stages of urgent abdominal pathology and correction ways. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2022;(1):65-72. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia202201165
5. Chermnykh, S.V., Voinov, V.A., Vetrov, V.V. [et al.] Sindrom endogennoi intoksikatsii v akusherstve Chast' 1. Osnovnye ponyatiya o sindrome endogennoi intoksikatsii (Endogenous intoxication syndrome in obstetrics Part 1. Basic concepts of endogenous intoxication syndrome). Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2017; (1): 117-126. (In Russ)
6. Glumova, V.A. Strukturnye osnovy adaptatsionnoi-kompensatornykh protsessov v shchitovidnoi zheleze zhivotnykh v norme i v eksperimente (Structural bases of adaptive-compensatory processes in the thyroid gland of animals under normal and experimental conditions). dorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov. 2022;(1): 58-61. (In Russ)
7. Yaglova, N.V. Nonthyroidal illness syndrome in acute bacterial endotoxicosis: pathogenesis and methods of correction. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013;(3): 24-32. (In Russ)
8. Gabrielyan, N.I., Dmitriev, A.A. Opredelenie srednikh molekul skrining-metodom (Determination of medium-sized molecules by a screening method). Klinicheskaya Meditsina. 1981;(10):38-42. (In Russ)
9. Kalashnikova, S.A. Hormonal dysregulation as a component of chronic endotoxicosis (morphofunctional study): Extended abstract of Doctor's thesis. Moscow, 2009, 48 p. (In Russ)
10. Masliukov, P.M., Nozdrachev, A.D. Hypothalamic mechanisms of the regulation of aging. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.2021;(57):224-239. (In Russ)

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-58-63
УДК 616.31:615.46:57.085.23
© Коллектив авторов, 2026

Е.О. Бахрушина, М.В. Котилевская, П.С. Сахарова, А.Ю. Туркина

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИМИТАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ДЕСНЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ *IN VITRO*

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва*

**Резюме**

*Цель.* Обоснование и экспериментальный выбор материала, имитирующего человеческую десну по механическим и физико-химическим свойствам, для создания модели десны человека in vitro.

*Материал и методы.* Образцы материалов для имитации десны на основе альгината, ксантановой и геллановой камедей, агар-агара, желатина, раствора протеинов шелка и коллагена готовили путем смешивания растворов данных материалов в заданных концентрациях и были залиты в силиконовые мастер-формы. Образец из полиизобутилена подвергался формованию под размеры мастер-формы. Все образцы были помещены в холодильник для охлаждения и стабилизации. Адсорбционную активность образцов оценивали по оптической плотности красителя метиленового синего при 667 нм после контакта с образцом.

*Результаты.* Полиизобутилен продемонстрировал оптимальные показатели по следующим параметрам: консистенция, термостабильность, показатель pH, отсутствие синерезиса и адсорбционная активность.

*Заключение.* Использование полиизобутилена совместно со стоматологическими оттисками пациентов с пародонтитом позволяет создать *in vitro* модель пародонтального кармана, предназначенную для изучения кинетики высвобождения активного фармацевтического ингредиента из *in situ* имплантата.

***Ключевые слова***: десна, *in vitro* модель, *in situ* имплантат, пародонтит, адсорбционная активность.

E.O. Bakhrushina, M.V. Kotilevskaya, P.S. Sakharova, A.Yu. Turkina

## THEORETICAL AND EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF HYDROGEL MATERIAL APPLICATION FOR SIMULATING SOFT GUM TISSUE IN IN VITRO MODELLING

**Abstract**

*Aim.* Justification and experimental selection of a material that simulates human gums in terms of mechanical and physicochemical properties for the creation of an *in vitro* model of human gums.

*Material and methods.* Samples of materials for imitating gums based on alginate, xanthan and gellan gums, agar-agar, gelatin, silk protein solution and collagen were prepared by mixing solutions of these materials in specified concentrations and poured into silicone master moulds. The polyisobutylene sample was moulded to the dimensions of the master mould. All samples were placed in a refrigerator for cooling and stabilization. The adsorption activity of the samples was evaluated by the decrease in optical density at 667 nm of the methylene blue solution after contact with the sample.

*Results.* Polyisobutylene demonstrated the most optimal performance in terms of the following parameters: consistency, thermal stability, pH value, absence of syneresis and adsorption activity.

*Conclusion.* The use of polyisobutylene in combination with dental impressions of patients with periodontitis allows the creation of an *in vitro* model of a periodontal pocket designed to study the kinetics of the release of the active pharmaceutical ingredient from an *in situ* implant.

***Keywords*:** gum, *in vitro* model, *in situ* implant, periodontitis, adsorption activity.

### Введение

Пародонтит является одним из наиболее распространённых воспалительных заболеваний полости рта, приводящим к деструкции тканей пародонта и потере зубов. По данным Всемирной организации здравоохранения, периодонтальной болезнью в тяжелой форме страдает более 1 миллиарда человек во всем мире, что обусловливает её высокую социальную и медицинскую значимость [1]. Традиционные подходы лечения включают механическую, ультразвуковую и лазерную обработки пародонтального кармана, а также системное применение антибактериальных препаратов [2]. Однако данные методы нередко сопровождаются травматичностью и выраженным дискомфортом для пациентов, что отрицательно сказывается на их приверженности лечению. Кроме того, использование пероральных лекарственных форм (ЛФ) не обеспечивает достижения необходимых терапевтических концентраций активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в пародонтальном кармане и сопряжено с риском развития системных побочных эффектов.

Перспективной ЛФ в стоматологической практике является *in situ* имплантат. *In situ* имплантат обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного препарата (ЛП), улучшает адгезию к тканям, решает проблему несоблюдения пациентами режима дозирования и снижает системные побочные эффекты в результате таргетного действия [3]. Для изучения кинетики высвобождения АФИ из имплан-

тата *in situ* требуется in vitro модель пародонтального кармана, воспроизводящая механические и физико-химические свойства десны.

Ранее предпринимались попытки моделирования альвеолярной лунки и пародонтальных карманов для качественной оценки времени образования имплантатов in situ в биорелевантных условиях, а также количественной оценки кинетики высвобождения АФИ из системы доставки (табл. 1).

Таблица 1

Материалы, используемые для моделирования десны

| Используемые материалы | Цель работы | Ссылка |
|---|---|---|
| Агар-агар | Использование агарозной модели для изучения кинетики высвобождения АФИ из in situ имплантата | [3,4] |
| Коллаген I типа из хвоста крысы | Разработка органотипической трехмерной модели десны, состоящей из иммортализованных клеточных линий первичных кератиноцитов десневого эпителия человека и десневых фибробластов | [5,19] |
| Бычий коллаген | Разработка стандартизированной трехмерной системы слизистой оболочки полости рта человека на основе иммортализованной клеточной линии кератиноцитов полости рта человека | [6] |
| Matrigel | Разработка органотипической трехмерной модели десны, состоящей из десневых фибробластов и иммортализованных теломеразой десневых кератиноцитов, для изучения взаимодействия бактериальных и вирусных с тканями десны | [7] |
| Протеины шелка | Для изучения патогенеза пародонтита была сформирована модель десны на основе пористого каркаса из протеина шелка. Зубы были напечатаны на 3D-принтере с использованием зубной смолы. Для имитации слизистой оболочки полости рта первичные клетки десен человека внедряли в коллагеновый внеклеточный матрикс I типа | [8] |
| Гидрогель на основе фибрина | Изучение стабильности и возможности поддерживать жизнедеятельность клеток трехмерных моделей десен на основе фибрина, а также его смеси с желатином | [20] |
| Гидрогель на основе метакрилового желатина | Оценка влияния различных параметров 3D-печати клеток первичных периодонтальных связок человека с использованием метакрилового желатина с помощью метода микроэкструзии | [9] |
| | Моделирование слоя периодонтальной связки с помощью биочернил из метакрилового желатина, содержащего клетки первичных периодонтальных связок человека | [10] |
| Гидрогель на основе альгината | Оценка пригодности гидрогелей на основе альгината для 3D-печати тканей и органов | [11] |
| Гидрогель на основе агарозно-коллагеновой смеси | Изучение возможности использования агарозно-коллагеновой смеси для 3D-печати тканей и влияние концентрации компонентов на морфологию клеток в полученных тканях | [12] |

В последние годы активно развивается технология organ-on-chip [13-16], представляющая собой миниатюрные микрожидкостные устройства, изготовленные, как правило, из полидиметилсилоксана, содержащие полости, выстланные живыми клетками, и способные воспроизводить ключевые функциональные и структурные особенности органа или ткани [13]. Данные платформы позволяют смоделировать десневую щель, взаимодействие множества видов микроорганизмов, механизмы доставки ЛП, а также провести скрининг заболеваний пародонта [13-16].

Среди различных экспериментальных объектов свиная десна считается наиболее близкой к человеческой по морфологическим, гистологическим и биомеханическим характеристикам [17]. Кроме того, человеческая десна и десна свиньи имеют умеренную корреляцию по показателям проницаемости и лиофильности [17,18], что делает её оптимальной моделью для изучения процессов диффузии и адгезии ЛП.

Однако в случае проведения рутинного анализа фармако-технологических характеристик разрабатываемых ЛП ключевое значение имеет не только биорелевантность модели, но и ее оптимальные эксплуатационные характеристики и экономическая доступность, обеспечивающие возможность широкого применения.

Таким образом, целью исследования стало обоснование и экспериментальный выбор материала, имитирующего человеческую десну и сопоставимого с ней по механическим и физико-химическим параметрам, для создания воспроизводимой *in vitro* модели пародонтального кармана, пригодной для последующего изучения кинетики высвобождения АФИ из *in situ* имплантата.

**Материал и методы**

Методика приготовления образцов варьировалась в зависимости от используемых компонентов. Образцы на основе альгината (*MANUCOL LKX, DuPont, США*) и ксантановой камеди (*Xantural 180, CPkelco, США*) готовили путём смешивания растворов с заданными концентрациями при помощи верхнеприводной мешалки, для ионной сшивки которых применяли раствор $CaCl_2$ (50 ммоль/л). По аналогичной методике были получены образцы, содержащие альгинат и геллановую камедь (*Zhejiang Tech-Way Biotechnology, Китай*). Для формирования образцов, содержащих альгинат и раствор протеинов шелка (*ООО «Компания АДК», Россия*), раствор

протеинов шёлка предварительно выдерживали в термостате при 37 °С в течение 30 минут. Аналогичный раствор протеинов шёлка был смешан с раствором пищевого желатина (*ООО «Д-р Бейкерс», Россия*), который был нагрет до 55 °С, а затем охлажден до комнатной температуры 25 °С. В обоих случаях в составы было добавлено по 1/3 раствора протеинов шелка от общего объема образца. Составы на основе агара (*ООО «Д-р Бейкерс», Россия*) и коллагена (*MENDELEEV.SHOP, Россия*) готовили путём смешения охлаждённого раствора агар-агара, предварительно нагретого до температуры кипения, с раствором коллагена, подогретым до 37 °С. Образец из полиизобутилена (*Shandong Hongrui New Material Technology Co., Ltd*.) подвергался формованию под размеры мастер-формы.

Все образцы были залиты в силиконовые мастер-формы размером (3,3×3,3 см) и выдерживались в холодильнике до полного охлаждения и стабилизации структуры.

Для определения адсорбционной активности использовали методику с применением метиленового синего. Образцы размером 3,3×3,3 см помещали в 10 мл раствора метиленового синего с концентрацией 0,0001 г/мл и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 30 минут. По завершении инкубации растворы фильтровали через беззольный фильтр. Аналогичной фильтрации подвергался исходный раствор красителя. Оптическую плотность фильтрата и исходного раствора определяли на фотоэлектроколориметре при длине волны 667 нм в кювете толщиной 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали очищенную воду, в качестве контроля – разбавленный фильтрат исходного раствора метиленового синего. Адсорбционная активность образцов определялась на основе оптической плотности раствора после контакта с материалом.

Определение показателя pH осуществляли путем погружения образца 3,3×3,3 см в 100 мл воды очищенной. Через 10 минут значение pH фиксировали с использованием pH-метра.

Для скрининга материалов, моделирующих мягкие ткани, были выбраны следующие критические параметры (табл. 2).

Таблица 2

Целевой профиль качества для разрабатываемой *in vitro* модели

| Параметр | Целевое значение | Комментарии |
|---|---|---|
| Консистенция | Однородная и плотная | Однородная и плотная консистенция материала является ключевым фактором для создания in vitro модели. Использование модели с гетерогенной структурой может приводить к искажению экспериментальных данных |
| Термостабильность | Выдерживать температуру до 40 °С | Нормальная температура в полости рта у здоровых людей составляет примерно 35–36 °С. При активном воспалении температура пародонтального кармана может повышаться до около 39 °С [21], что создаёт дополнительные требования к стабильности материалов для in vitro модели |
| Показатель pH | 6,2-6,7 | Среднее значение pH ротовой полости здорового человека – около 6.7 [22, 23]. При воспалении pH может снижаться до 6.2 [23] |
| Синерезис | Отсутствует | Наличие данного эффекта приводит к изменению плотности и колебаниям показателя pH. Следовательно, материалы для моделирования десны должны характеризоваться отсутствием склонностьи к данному процессу |
| Адсорбционная активность | Максимально приближенная к адсорбционной активности (оптической плотности) свиной щеки, A = 2,363 | Способность in vitro модели абсорбировать и удерживать молекулы играет важную роль для изучения кинетики высвобождения АФИ. Максимальную схожесть по показателям проницаемости и лиофильности имеют человеческая и свиная десны [18] |

**Результаты**

В ходе эксперимента все образцы были оценены по следующим параметрам: консистенция, термостабильность, показатель pH, синерезис и адсорбционная активность (табл. 3, рис. 1). Результаты показали, что составы на основе альгината и ксантановой камеди не соответствовали критерию «консистенция». Недостаточная плотность и структурированность исключили возможность их использования в качестве модели десневой ткани. При увеличении концентрации компонентов и замены ксантановой камеди на геллановую образец демонстрировал более высокую плотность и упругость по сравнению с предыдущими составами, однако их характеристики оставались далекими от ожидаемых значений. При инкубации при 37 °С наблюдалось растворение образца, что препятствует применению данных материалов в моделях, имитирующих условия ротовой полости человека. Аналогичной термолабильностью обладал образец из желатина и раствора протеинов шелка.



1.1 1.2 1.3 1.4 1.5

Рис. 1. Внешний вид образцов различного состава, извлеченных из мастер-форм: 1.1. Образец из альганата 10%; 1.2. Образец из желатина 8% + раствора протеинов шёлка 4%; 1.3. Образец из альгината 5% + гелановой камеди 5%; 1.4. Образец из агара 4% + коллагена 2%; 1.5. Образец из альгината 10% + раствора протеинов шёлка 4%

Таблица 3

Результаты оценки критических показателей для составов

| Состав | Концентрация, % | Консистенция | Термостабильность | Синерезис | Адсорбционная активность | Показатель pH |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Альгинат + ксантановая камедь | 2+1 | Не достигли необходимой однородной плотной консистенции Рыхлые, неструктурированные | - | | | |
| | 1,5+1,5 | | | | | |
| | 1+2 | | | | | |
| | 1+2,5 | | | | | |
| Альгинат + гелановая камедь | 5+5 | Умеренно плотные и упругие | Растворяется при 37 °C | Отсутствует | 0,641 | 6,28 |
| Альгинат + раствор протеинов шёлка | 10+4 | Умеренная плотность и умеренная упругость | Устойчив при 37 °C | Отсутствует | 1,525 | 6,53 |
| Альгинат | 10 | Высокая плотность и неупругий | Устойчив при 37 °C | Отсутствует | 0,656 | 6,70 |
| Агар + коллаген | 4+2 | Умеренная плотность и выраженная упругость | Устойчив при 37 °C | Отсутствует | 1,911 | 6,30 |
| | 7+2 | Умеренная плотность и выраженная упругость | Устойчив при 37 °C | | 1,844 | 6,04 |
| Желатин + раствор протеинов шёлка | 8+4 | Желеобразная | Растворяется при 37 °C | Отсутствует | 3,000 | 5,54 |
| Полиизобутилен | - | Оптимальная плотность и умеренная упругость | Устойчив при 37 °C | Отсутствует | 2,066 | 6,90 |
| Свиная щека | - | Оптимальная плотность и упругость | - | Отсутствует | 2,363 | - |

Образец из альгината показал низкую адсорбционную способность в тесте с метиленовым синим, но демонстрировал плотность и упругость, близкие к ожидаемым характеристикам. Добавление в состав 4% раствора протеинов шелка повысило показатель адсорбционной активности, но он всё равно не был схож с показателями адсорбционной активности свиной щеки.

В ходе эксперимента было установлено, что способ введения сшивающих агентов существенно влияет на морфологию и однородность образцов из альгината. Наиболее эффективным методом ионной сшивки альгината оказалось введение шприцом 3 мл раствора $CaCl_2$ (50 ммоль/л) внутрь образца с последующим помещением в раствор хлорида кальция на 10 минут, что обеспечивало равномерное распределение сшивающих ионов по объёму, формирование стабильной и гомогенной структуры без дефектов. Простое погружение образца в раствор $CaCl_2$ приводило к избыточной сшивке внешних слоёв при несформированной внутренней структуре. Введение раствора $CaCl_2$ между слоями раствора в процессе формования также оказывалось неэффективным. Это приводило к чрезмерному уплотнению границ между слоями и образованию гетерогенной структуры.

Синерезис отсутствовал у всех испытуемых образцов.

Образец из полиизобутилена оказался наиболее перспективным: он сохранял структурную стабильность при 37 °C и демонстрировал адсорбционную активность, сопоставимую с данными для свиной слизистой щеки, что делает его ближайшим аналогом человеческой десны среди протестированных составов.

Конечная модель получена путем нанесения полиизобутилена на гипсовые оттиски, полученные из Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского Университета по снимкам пациентов с пародонтитом (рис. 2).



2.1 2.2 2.3 2.4

Рис. 2. Готовая модель 2.1. Общий вид спереди; 2.2. Пародонтальный карман; 2.3. Пародонтальный карман; 2.4. Общий вид сзади

**Обсуждение**

Анализ опубликованных исследований [5-12,19,20] показывает, что существующие подходы к моделированию тканей пародонта в основном развиваются в рамках тканевой инженерии и 3D-биопечати. При создании органотипических моделей материал матрицы анализируется лишь с точки зрения его способности поддерживать стратификацию клеток и длительное культивирование [6]. Материалы для 3D-печати оцениваются прежде всего как технологическая среда, обеспечивающая успешную экструзию клеток, а также последующую пространственную организацию клеток, их дифференцировку и жизнеспособность [9-12,19]. В исследовании [3] внимание сосредоточено на геометрии модели и возможности оценки высвобождения АФИ, а характеристики материала рассматриваются преимущественно с точки зрения стабильности формы. В исследовании [4] свойства агарозной модели специально не анализировались и не рассматривались как самостоятельный объект исследования. Таким образом, критерии, используемые в современных исследованиях, не ориентированы на оценку сорбционных свойств материала.

В настоящем исследовании материал был оценен по следующим критериям: консистенция, термостабильность при 37 °С, показатель pH, синерезис и адсорбционная активность. Консистенция материала в сочетании с отсутствием синерезиса рассматриваются как показатели его структурной устойчивости, определяющие корректность оценки высвобождения АФИ из ЛП. Термостабильность при 37 °С и показатель pH обеспечивают сохранение свойств модели в условиях, приближенных к физиологическими параметрам полости рта. Особого внимания заслуживает оценка адсорбционной активности – параметра, отражающего способность материала взаимодействовать с растворёнными веществами. В отличие от сложных и трудоёмких методов определения механических или реологических характеристик анализ адсорбционной активности представляет собой сравнительно простой, воспроизводимый и информативный подход, позволяющий на ранних этапах отбора материалов оценить их функциональную пригодность. Включение адсорбционной активности в систему критериев качества позволяет повысить прогностическую ценность *in vitro* модели и сделать её удобным инструментом для рутинного фармако-технологического анализа разрабатываемых ЛФ.

**Выводы**

Таким образом, полиизобутилен является обоснованным материалом-имитатором для построения *in vitro* модели пародонтального кармана, предназначенной для количественного изучения кинетики высвобождения АФИ из *in situ* имплантатов. Комбинирование такой физической матрицы с органотипическими или биопринтированными компонентами расширит возможности исследования патогенеза и оценки эффективности антимикробных стратегий в условиях, максимально приближённых к клиническим.

***Сведения об авторах статьи:***

**Бахрушина Елена Олеговна** – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета. Адрес: 119571, Москва, просп. Вернадского, 96, к. 1. E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru.

**Котилевская Мария Владимировна** – студентка Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского Университета. Адрес: 119571, Москва, просп. Вернадского, 96, к. 1. E-mail: m.kotilev@mail.ru.

**Сахарова Полина Сергеевна** – ординатор Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского Университета. Адрес: 119571, Москва, просп. Вернадского, 96, к. 1. E-mail: sakharova_p_s@staff.sechenov.ru.

**Туркина Анна Юрьевна** – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского Сеченовского Университета. Адрес: 121059, ул. Можайский вал, 11. E-mail: turkina_a_yu@staff.sechenov.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье полости рта [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – 2025. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health (дата обращения: 28.12.2025)
2. Современные методы лечения пародонтита (обзор литературы) / С.Н. Гонтарев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – №5. – С. 8–16.
3. Сахарова, П.С. In vitro моделирование для оценки биофармацевтических показателей фазозависимых стоматологических in situ имплантатов / П.С. Сахарова, Е.О. Бахрушина, И.И. Краснюк // Пульс. – 2022. – Т. 24, № 8. – С. 31–35.
4. Levofloxacin HCl-Loaded Eudragit L-Based Solvent Exchange-Induced In Situ Forming Gel Using Monopropylene Glycol as a Solvent for Periodontitis Treatment / Senarat, S. [et al.] // Gels. – 2023. – Vol. 9, №7. – P. 583.
5. Bao, K. Establishment and characterization of immortalized gingival epithelial and fibroblastic cell lines for the development of organotypic cultures / K. Bao, B. Akguel, N. Bostanci // Cells Tissues Organs. – 2014. –Vol. 199, № 4. – P. 228–237.
6. Dongari-Bagtzoglou, A. Development of a highly reproducible three-dimensional organotypic model of the oral mucosa / A. Dongari-Bagtzoglou, H. Kashleva // Nat Protoc. – 2006. – Vol. 1, № 4, – P. 2012–2018.
7. Organotypic model of the gingiva for studying bacterial and viral pathogens implicated in periodontitis / A. Golda [et al.] // J Oral Microbiol. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 2292382.
8. Three-Dimensional Humanized Model of the Periodontal Gingival Pocket to Study Oral Microbiome / M. Adelfio [et al.] //Advanced Science. – 2023. –Vol. 10, № 12. – P. 2205473.
9. Optimization of 3D bioprinting of periodontal ligament cells / N.T. Raveendran [et al.] // Dental Materials. – 2019. – Vol. 35, № 12. – P. 1683–1694.

10. Development of a multicellular 3D-bioprinted microtissue model of human periodontal ligament-alveolar bone biointerface: Towards a pre-clinical model of periodontal diseases and personalized periodontal tissue engineering / M.T. Vurat [et al.] //Genes & Diseases. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 1008–1023.
11. Crosslinked alginate-xanthan gum blends as effective hydrogels for 3D bioprinting of biological tissues / Taniguchi Nagahara M. H. [et al.] // Journal of Applied Polymer Science. – 2022. – Vol. 139, № 28. – P. e52612.
12. Bioprinting Organotypic Hydrogels with Improved Mesenchymal Stem Cell Remodeling and Mineralization Properties for Bone Tissue Engineering / Duarte Campos DF. [et al.] // Adv Healthc Mater. – 2016. – Vol. 5, № 11. –P. 1336–1345.
13. Sriram, G. Microfluidic organ-on-chip systems for periodontal research: advances and future directions / G. Sriram, H. Makkar // Front Bioeng Biotechnol. – 2025. – Vol. 12. – P. 1490453.
14. Ardila, C.M. Potential Clinical Application of Organs-on-a-Chip in Periodontal Diseases: A Systematic Review of In Vitro Studies / C.M. Ardila, G.A. Jiménez-Arbeláez, A.M. Vivares-Builes // Dent J (Basel). – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 158.
15. Gum-on-a-Chip Exploring Host-Microbe Interactions: Periodontal Disease Modeling and Drug Discovery / Hu Q. [et al.] // Journal of tissue engineering. – 2025. – Vol. 16.
16. Flavonoids attenuate inflammation of HGF and HBMSC while modulating the osteogenic differentiation based on microfluidic chip / S. Du [et al.] // J Transl Med. – 2024. – Vol. 22, № 992.
17. Characterization of Porcine Gingiva for Drug Absorption / A. Wanasathop [et al.] // J Pharm Sci. – 2023. – Vol. 112, № 4. – P. 1032–1040.
18. Permeability of Fresh and Frozen Porcine and Human Gingiva and the Effect of Storage Duration / A. Wanasathop [et al.] // Pharmaceutics. – 2023. –Vol. 15, № 5. – P. 1492.
19. Koskinen Holm, C. Engineering a 3D In Vitro Model of Human Gingival Tissue Equivalent with Genipin/Cytochalasin D / C. Koskinen Holm, C. Qu // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 7401.
20. A Fibrin-Based Human Multicellular Gingival 3D Model Provides Biomimicry and Enables Long-Term In Vitro Studies / M. Sahle [et al.] // Macrogol Biosci. – 2024. – Vol. 24, № 2. – P. e2300162.
21. Faran Ali, S.M. Oral microbial habitat a dynamic entity / S.M. Faran Ali, F. Tanwir // J Oral Biol Craniofac Res. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 181–187.
22. Aframian, D.J. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors / D.J. Aframian, T. Davidowitz, R. Benoliel // Oral Dis. – 2006. –Vol. 12, № 4. – P. 420–423.
23. Evaluation of Salivary Parameters and Oral Health Status in Periodontally Healthy Subjects and Chronic Periodontitis Subjects / Kurien Vino Tito V [et. al] // Advances in Human Biology. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 203–209.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Mar 25 [cited 2025 Dec 28]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health (in Russ)
2. Gontarev, S.N., Chernova T.V., Gontareva I.S., Fedorova I.E. Modern methods of periodontitis treatment (literature review). Journal of New Medical Technologies, eEdition [Internet]. 2020;(5):8-16. (in Russ) doi: 10.24411/2075-4094-2020-16715
3. Sakharova P.S., Bakhrushina E.O., Krasnyuk I.I. In vitro modeling for the evaluation of biopharmaceutical parameters of phase inversion-based dental in situ implants. Pulse. 2022;24(8):31-35. (in Russ) doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8
4. Senarat S., Suchaiya P., Srisongkram T., Luangthongkam P., Saengcharoenrat C., Kittipanawan N., et al. Levofloxacin HCl-Loaded Eudragit L-Based Solvent Exchange-Induced In Situ Forming Gel Using Monopropylene Glycol as a Solvent for Periodontitis Treatment. Gels. 2023;9(7):583. (in Engl) https://doi.org/10.3390/gels9070583
5. Bao K., Akguel B., Bostanci N. Establishment and characterization of immortalized gingival epithelial and fibroblastic cell lines for the development of organotypic cultures. Cells Tissues Organs. 2014;199(4):228-237. (in Engl) doi: 10.1159/000363694
6. Dongari-Bagtzoglou A., Kashleva H. Development of a highly reproducible three-dimensional organotypic model of the oral mucosa. Nat Protoc. 2006;1(4):2012-2018. (in Engl) doi: 10.1038/nprot.2006.323
7. Golda A., Pyrc K., Gawron K., Bzowska M., Koziel J. Organotypic model of the gingiva for studying bacterial and viral pathogens implicated in periodontitis. J Oral Microbiol. 2023;16(1):2292382. (in Engl) doi: 10.1080/20002297.2023.2292382
8. Adelfio M., Genzel V., Al-Sabaawi J., Groneberg D.A., Schulze-Osthoff K., Schmitter M., et al. Three-Dimensional Humanized Model of the Periodontal Gingival Pocket to Study Oral Microbiome. Adv Sci. 2023;10(12):2205473. (in Engl) doi: 10.1002/advs.202205473
9. Raveendran N.T., Vaquette C., Meinert C., Ipe D.S., Ivanovski S. Optimization of 3D bioprinting of periodontal ligament cells. Dent Mater. 2019;35(12):1683-1694. (in Engl) doi: 10.1016/j.dental.2019.08.114
10. Vurat M.T., Şeker Ş., Lalegül-Ülker Ö., Parmaksiz M., Elçin A.E., Elçin Y.M. Development of a multicellular 3D-bioprinted microtissue model of human periodontal ligament-alveolar bone biointerface: Towards a pre-clinical model of periodontal diseases and personalized periodontal tissue engineering. Genes Dis. 2022;9(4):1008-1023. (in Engl) doi: 10.1016/j.gendis.2020.11.011
11. Taniguchi Nagahara M.H., de Alencar Santos A., Barbosa de Miranda S., Faraco Mazzola P.G., de Sousa Rodrigues C.V., Ferreira de Oliveira Duarte G., et al. Crosslinked alginate-xanthan gum blends as effective hydrogels for 3D bioprinting of biological tissues. J Appl Polym Sci. 2022;139(28):e52612. (in Engl) doi: 10.1002/app.52612
12. Duarte Campos D.F., Blaeser A., Buellesbach K., Sen K.S., Xun W., Tillmann W., et al. Bioprinting Organotypic Hydrogels with Improved Mesenchymal Stem Cell Remodeling and Mineralization Properties for Bone Tissue Engineering. Adv Healthc Mater. 2016;5(11):1336-1345. (in Engl) doi: 10.1002/adhm.201501033
13. Sriram G., Makkar H. Microfluidic organ-on-chip systems for periodontal research: advances and future directions. Front Bioeng Biotechnol. 2025;12:1490453. (in Engl) doi: 10.3389/fbioe.2024.1490453
14. Ardila C.M., Jiménez-Arbeláez G.A., Vivares-Builes A.M. Potential Clinical Application of Organs-on-a-Chip in Periodontal Diseases: A Systematic Review of In Vitro Studies. Dent J (Basel). 2023;11(7):158. (in Engl) doi: 10.3390/dj11070158
15. Hu Q., Acharya A., Shum H.C., Leung W.K., Pelekos G. Gum-on-a-Chip Exploring Host-Microbe Interactions: Periodontal Disease Modeling and Drug Discovery. J Tissue Eng. 2025;16:20417314251314356. (in Engl) doi: 10.1177/20417314251314356
16. Du S., Ren J., Wang Y., Hu M., Zhao S., Chen J., et al. Flavonoids attenuate inflammation of HGF and HBMSC while modulating the osteogenic differentiation based on microfluidic chip. J Transl Med. 2024;22(992):992. (in Engl) doi: 10.1186/s12967-024-05808-1
17. Wanasathop A., Zhong C., Nimmansophon P., Murawsky M., Krishnan D.G., Li S.K. Characterization of Porcine Gingiva for Drug Absorption. J Pharm Sci. 2023;112(4):1032-1040. (in Engl) doi: 10.1016/j.xphs.2022.11.016
18. Wanasathop A., Choi H.A., Nimmansophon P., Murawsky M., Krishnan D.G., Li S.K. Permeability of Fresh and Frozen Porcine and Human Gingiva and the Effect of Storage Duration. Pharmaceutics. 2023;15(5):1492. (in Engl) doi: 10.3390/pharmaceutics15051492
19. Koskinen Holm C., Qu C. Engineering a 3D In Vitro Model of Human Gingival Tissue Equivalent with Genipin/Cytochalasin D. Int J Mol Sci. 2022;23(13):7401. (in Engl) doi: 10.3390/ijms23137401
20. Sahle M., Karsdal M.A., Genovese F., Juhl P., Danielsen M., Thomsen K., et al. A Fibrin-Based Human Multicellular Gingival 3D Model Provides Biomimicry and Enables Long-Term In Vitro Studies. Macromol Biosci. 2024;24(2):e2300162. (in Engl)
21. Faran Ali S.M., Tanwir F. Oral microbial habitat a dynamic entity. J Oral Biol Craniofac Res. 2012;2(3):181-187. (in Engl)
22. Aframian D.J., Davidowitz T., Benoliel R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. Oral Dis. 2006;12(4):420-423. (in Engl) doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01217.x
23. Kurien Vino Tito V., Mahendra J., Mahendra L., Srinivasan S., Ramesh S. Evaluation of Salivary Parameters and Oral Health Status in Periodontally Healthy Subjects and Chronic Periodontitis Subjects. Adv Hum Biol. 2024;14(3):203-209. (in Engl) doi: 10.4103/aihb.aihb_114_23

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-64-69
УДК 615.014.2; 615.453
© Н.Д. Дахма, Е.Т. Жилякова, М.Д. Дахма, 2026

Н.Д. Дахма[1], Е.Т. Жилякова[1], М.Д. Дахма[2]

# РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НИФЕДИПИНА С МАЛЬТОДЕКСТРИНОМ

*[1]ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*
*[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Минздрава России, г. Москва*

**Резюме**
*Цель.* Разработка твердых дисперсий нифедипина на основе мальтодекстрина для повышения его растворимости и биодоступности.
*Материал и методы.* Повышение растворимости нифедипина достигалось путем разработки комбинаций активной фармацевтической субстанции (нифедипина) и мальтодекстрина. Анализ полученных образцов осуществлялся с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) и порошковой рентгеновской дифракции (PXRD). Количественная оценка растворимости субстанции нифедипина, физических смесей и твердых дисперсий проводилась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).
*Результаты.* Физическая смесь (ФС7) при соотношении 1:7 (нифедипин: мальтодекстрин) обеспечила 30-кратное увеличение растворимости, тогда как твердая дисперсия (ТД7) при том же соотношении привела к более чем 60-кратному улучшению растворимости. Анализ методом инфракрасной спектроскопии показал отсутствие взаимодействия между нифедипином и мальтодекстрином. Увеличение растворимости обусловлено совместным влиянием смачивающих свойств носителя и переходом нифедипина из кристаллической в аморфную форму в гидрофильной матрице мальтодекстрина, что подтверждается результатами рентгеновской дифрактометрии (PXRD).
*Заключение.* Полученные результаты демонстрируют высокий потенциал твердых дисперсий на основе мальтодекстрина для значительного повышения растворимости и биодоступности нифедипина, открывая перспективы для разработки инновационных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.
***Ключевые слова:*** нифедипин, твердые дисперсии, мальтодекстрин, растворимость, биодоступность.

N.J. Dahma, E.T. Zhilyakova, M.J. Dahma

# DEVELOPMENT OF SOLID DISPERSIONS OF NIFEDIPINE WITH MALTODEXTRIN

**Abstract**
*Aim.* To develop solid dispersions of nifedipine based on maltodextrin to increase its solubility and bioavailability.
*Material and methods.* Nifedipine solubility was enhanced by studying various ratios of the active pharmaceutical ingredient and maltodextrin. Solubility of nifedipine substance, physical mixtures, and solid dispersions was quantified using high-performance liquid chromatography (HPLC). The obtained samples were analysed using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and powder X-ray diffraction (PXRD).
*Results.* The physical mixture (PM7) at a 1:7 (nifedipine:maltodextrin) ratio exhibited a 30-fold solubility increase, while the solid dispersion (SD7) at the same ratio achieved over a 60-fold enhancement. Infrared spectroscopy analysis showed no interaction between nifedipine and maltodextrin. The increase in solubility is due to the combined effect of the wetting properties of the carrier and the transition of nifedipine from crystalline to amorphous form in the hydrophilic matrix of maltodextrin, as confirmed by the results of X-ray diffractometry (PXRD).
*Conclusion*. These findings highlight the potential of maltodextrin-based solid dispersions to significantly improve nifedipine solubility and bioavailability, paving the way for advanced pharmaceutical formulations with superior pharmacokinetic profiles.
***Keywords****:* nifedipine, solid dispersions, maltodextrin, solubility, bioavailability.

## Введение

Фармакологическая эффективность пероральных лекарственных форм (ЛФ) в значительной степени определяется скоростью перехода активного соединения в растворенное состояние в условиях желудочно-кишечного тракта [1]. Для липофильных молекул именно стадия растворения нередко является лимитирующим звеном абсорбции, что приводит к снижению воспроизводимости терапевтического ответа и необходимости повышения дозовой нагрузки [2,3]. Нифедипин относится к соединениям с выраженными гидрофобными свойствами и характеризуется сочетанием высокой мембранной проницаемости и практически нерастворимости в водных средах. Подобный дисбаланс между способностью к проникновению и скоростью растворения типичен для веществ II класса биофармацевтической классификации системы и обусловливает зависимость биодоступности от кинетики высвобождения из ЛФ [4,5]. Физико-химические особенности нифедипина – низкая смачиваемость, склонность к агрегации кристаллических частиц и ограниченная диспергируемость в физиологических жидкостях – затрудняют формирование стабильной растворенной фазы. В связи с этим разработка технологических подходов, направленных на модификацию его твердого состояния и ускорение растворения, остается актуальной задачей фармацевтической технологии. Одним из эффективных направлений модификации гидрофобных активных фарма-

цевтических ингредиентов являются твердые дисперсии (ТД), позволяющие изменять степень кристалличности и характер межмолекулярных взаимодействий в системе [6,7]. Данный подход основан на диспергировании лекарственного вещества в гидрофильном носителе, что способствует его аморфизации, повышению смачиваемости и, как следствие, увеличению растворимости [8]. Исследования показывают, что аморфные формы АФИ, полученные с помощью ТД, значительно повышают растворимость и биодоступность малорастворимых соединений [9].

Мальтодекстрины – гидрофильные углеводные вспомогательные вещества, обладающие низкой токсичностью, доступностью и способностью образовывать комплексы с гидрофобными АФИ [10]. Ранее сообщалось о получении твердых дисперсий нифедипина с использованием синтетических носителей, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) K-4M, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit® RS-100), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000, полоксамер 188 и полоксамер 407 [11]. Однако в доступных публикациях отсутствуют систематические исследования применения мальтодекстрина в составе ТД нифедипина, что обусловливает необходимость экспериментальной оценки его потенциала в качестве носителя.

В данном исследовании впервые оценивается эффективность мальтодекстрина как носителя для ТД нифедипина. Предполагается, что его применение значительно повысит растворимость нифедипина за счет улучшенной смачиваемости и аморфизации нифедипина в гидрофильной матрице [12].

Цель исследования – разработка твердых дисперсий нифедипина на основе мальтодекстрина и оценка их влияния на растворимость субстанции.

**Материал и методы**

В качестве АФИ использовали нифедипин (Tameco, Сирия). В качестве стандартного образца для количественного анализа применяли стандарт нифедипина USP (Biosolve Chemie Dieuze, Франция). Метанол, дигидрофосфат калия, гептансульфонат натрия и ортофосфорную кислоту (85%) (Isolab Labor-geräte GmbH, Германия) использовали без дополнительной очистки. Мальтодекстрин (Merck, Германия) выступал в роли гидрофильного носителя. Для получения ТД и физических смесей (ФС) использовали различные соотношения нифедипина и мальтодекстрина (1:1, 1:3, 1:5, 1:6, 1:7). Оценивали влияние соотношения компонентов на растворимость нифедипина. Количественное определение нифедипина в растворе проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), на основании полученных данных рассчитывали показатель растворимости. Для физико-химической характеристики полученных образцов применялись инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (ИК-спектроскопия) и порошковая рентгеновская дифрактометрия (PXRD).

Приготовление физических смесей нифедипина с мальтодекстрином. ФС получали путем механического объединения компонентов в фарфоровой ступке до получения однородной порошковой системы. ФС готовили при массовых соотношениях нифедипина и мальтодекстрина 1:1, 1:3, 1:5, 1:6 и 1:7. После смешивания порошок пропускали через лабораторное сито с диаметром ячеек 250 мкм (Blau-Metall) для обеспечения равномерности фракционного состава. Обозначения образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соотношение компонентов физических смесей и их обозначение

| № ФС | Соотношение нифедипин: мальтодекстрин | Обозначение |
|---|---|---|
| 1 | 1:1 | ФС1 |
| 2 | 1:3 | ФС3 |
| 3 | 1:5 | ФС5 |
| 4 | 1:6 | ФС6 |
| 5 | 1:7 | ФС7 |

Получение твердых дисперсий методом удаления растворителя. ТД нифедипина получали методом удаления растворителя при контролируемых условиях. АФИ (1,0 г) предварительно растворяли в 30 мл бинарной смеси очищенной воды и этилового спирта (95%) в соотношении 1:1 при перемешивании (200 об/мин) с использованием магнитной мешалки (Velp Scientifica) до получения однородного раствора. К полученной системе добавляли мальтодекстрин в массовых соотношениях 1:1, 1:3, 1:5, 1:6 и 1:7 (нифедипин:носитель). Диспергирование продолжали в течение 10 минут для обеспечения равномерного распределения компонентов. Удаление растворителя осуществляли при температуре 55°C до образования сухого остатка. Полученный материал дополнительно выдерживали в лабораторной сушильной печи (Lab Tech) в течение 24 часов для полного удаления остаточных растворителей. После сушки образцы измельчали и фракционировали через сито с размером ячеек 250 мкм (Blau-Metall) до получения однородного порошка. Обозначения и состав приготовленных ТД представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соотношение компонентов твердых дисперсий и их обозначение

| № (ТД) | Соотношение нифедипин:мальтодекстрин | Обозначение |
|---|---|---|
| 1 | 1:1 | ТД1 |
| 2 | 1:3 | ТД3 |
| 3 | 1:5 | ТД5 |
| 4 | 1:6 | ТД6 |
| 5 | 1:7 | ТД7 |

Исследование растворения и кинетики высвобождения. Растворимость исследуемых образцов оценивали методом установления равновесия в статических условиях. В стеклянный сосуд вместимостью 250 мл помещали 150 мл очищенной воды и вносили 150 мг исследуемого образца. Перемешивание осуществляли с использованием магнитной мешалки до достижения стационарного состояния системы. Для физических смесей количественное определение растворившегося нифедипина проводили однократно через 60 минут и использовали для сравнительной оценки растворимости. Для твёрдых дисперсий дополнительно изучали кинетику высвобождения действующего вещества. С этой целью отбор проб проводили через 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут. Объём каждой пробы составлял 5 мл; после каждого отбора объём среды восполняли равным количеством очищенной воды для поддержания постоянного общего объёма. Полученные образцы фильтровали через мембранные шприцевые фильтры (Minisart, нейлон, размер пор 0,45 мкм) и анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [13]. Концентрацию нифедипина определяли с использованием системы ВЭЖХ (Agilent Technologies 1200 Series, хроматографическая колонка Chrozen). Параметры хроматографического разделения приведены в табл. 3.

Оценку кристаллического состояния нифедипина, мальтодекстрина и полученных ТД проводили методом рентгеноструктурного анализа PXRD. Измерения выполняли на дифрактометре STOE STADI P с использованием излучения CuKα (40 кВ, 30 мА). Сканирование осуществляли в диапазоне 2θ от 0 до 50° с шагом 0,020° и экспозицией 30 с на точку [13].

Таблица 3

Хроматографические условия

| | |
|---|---|
| Колонка | Agilent Hypersil ODS, 5 мкм, 4,6 мм×250 мм |
| Элюент | метанол–вода очищенная–фосфатный буфер (pH 3; 0,05 М)–гептансульфонат натрия 65:35:3:0,13 (об/об/об/мас) |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин |
| Температура колонки | 25°С |
| Детектор | УФ-фотодиод, 235 нм |
| Объем пробы | 20 мкл |

Спектральный анализ выполняли на FTIR спектрофотометре Thermo Nicolet AVATAR (LabX Midland, Canada) в диапазоне 4000-400 $см^{-1}$ при разрешении 4 $см^{-1}$. Перед регистрацией спектров образцы измельчали, смешивали с KBr и формировали прессованные таблетки. Сравнительный анализ полученных спектров проводили для выявления возможных изменений, связанных со взаимодействием нифедипина и полисахаридного носителя [13].

**Результаты и обсуждение**

Проведенный анализ показал выраженную зависимость растворимости нифедипина от массового соотношения компонентов в ФС. Концентрацию нифедипина в среде растворения определяли через 60 минут методом ВЭЖХ. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Растворимость нифедипина в различных составах ФС через 60 минут

| Исследуемый образец | Растворимость (мкг/мл, M±SD, n = 3) | 95% ДИ | Процент растворимости (%, M±SD) | 95% ДИ |
|---|---|---|---|---|
| Нифедипин | 2,4±0,1 | 2,2-2,6 | 0,24±0,01 | 0,22-0,26 |
| ФС1 | 62,5±1,5 | 59,0-66,0 | 6,25±0,15 | 5,95-6,55 |
| ФС3 | 68,0±2,0 | 63,5-72,5 | 6,80±0,20 | 6,40-7,20 |
| ФС5 | 64,1±1,2 | 61,2-67,0 | 6,41±0,12 | 6,17-6,65 |
| ФС6 | 76,5±1,8 | 72,9-80,1 | 7,65±0,18 | 7,29-8,01 |
| ФС7 | 78,2±2,1 | 73,5-82,9 | 7,82±0,21 | 7,40-8,24 |

Исходная субстанция характеризовалась крайне низкой растворимостью (0,24%). Введение мальтодекстрина в виде ФС приводило к увеличению данного показателя, при этом наибольшее значение зафиксировано для состава ФС7 (7,82%). Повышение доли мальтодекстрина в составе ТД сопровождалось увеличением растворимости нифедипина в водной среде. Максимальное значение было достигнуто для состава с соотношением нифедипин:мальтодекстрин 1:7, в котором растворимость превышала аналогичный показатель исходной АФС в 64 раза. Для образцов с соотношениями 1:1, 1:3, 1:5 и 1:6 данный показатель возрастал в 39, 31, 58 и 40 раз соответственно. Таким образом, установлена выраженная зависимость растворимости нифедипина от количественного содержания мальтодекстрина в составе ТД. Это может быть связано как с гидрофильной природой носителя,

так и с его способностью модифицировать состояние действующего вещества в дисперсной системе, способствуя его более эффективной солюбилизации в водной среде (рис. 1).

С учетом результатов рентгеноструктурного и ИК-анализа можно предположить, что повышение растворимости связано с уменьшением степени кристалличности нифедипина и возможным формированием межмолекулярных взаимодействий с гидрофильной полисахаридной матрицей. В совокупности это способствует повышению доступности поверхности и ускорению перехода вещества в раствор.

Сравнительный анализ FTIR-спектров нифедипина, мальтодекстрина, физической смеси (ФС7) и твердой дисперсии (ТД7) представлен на рис. 2.

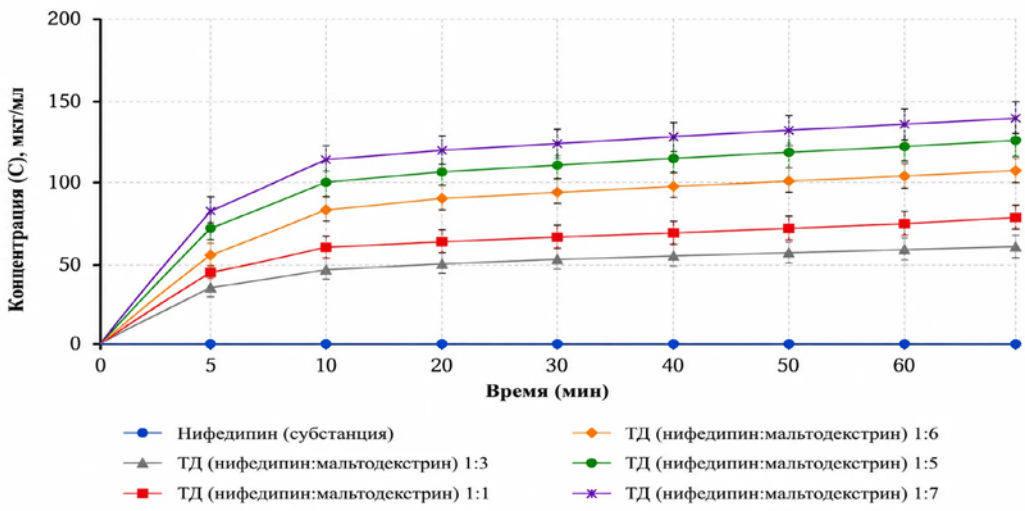



Рис. 1. Влияние мальтодекстрина на растворимость твердых дисперсий нифедипина

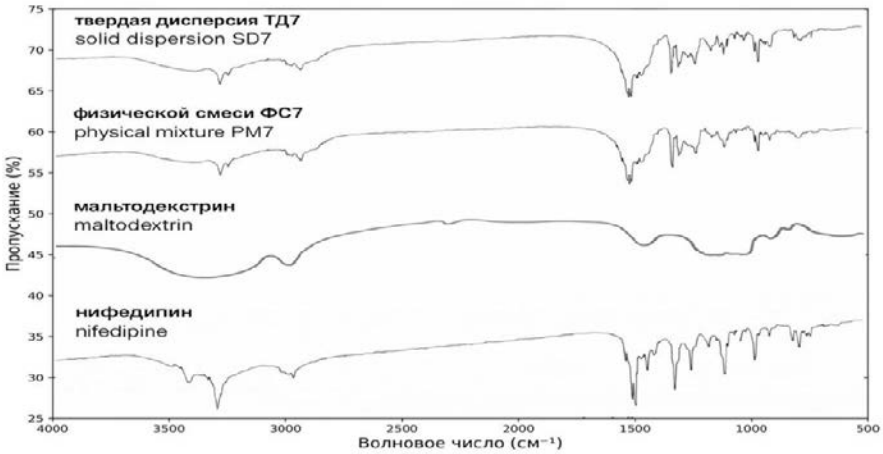



Рис. 2. ИК-фурье-спектры: нифедипина, мальтодекстрина, физической смеси ФС7, твердой дисперсии ТД7

Характерные полосы поглощения в ИК-спектрах нифедипина и мальтодекстрина, а также их спектральная интерпретация представлены в табл. 5.

Таблица 5

Основные полосы FTIR нифедипина и мальтодекстрина

| Характерные пики нифедипина | Валентные колебания |
|---|---|
| 331 $cm^{-1}$ | (n-h) связь |
| 2960 $cm^{-1}$ | (c-h) связь |
| 1679 $cm^{-1}$ | (c=o) связь |
| 1121$cm^{-1}$ | (c-o) связь |
| Характерные пики мальтодекстрина | Валентные колебания |
| 3600 $см^{-1}$ | (O-H) связь |
| 1740 $cm^{-1}$ | (C=O) связь |
| 1650 $cm^{-1}$ | (O-H) связь |
| 1200 $см^{-1}$ | (C-O) связь |

Для индивидуального нифедипина регистрируются характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H, C=O и C–O групп. Мальтодекстрин демонстрирует типичные широкие полосы O–H и сигналы, относящиеся к колебаниям углеводной матрицы. Как показано в табл. 5 и на рис. 1, в спектрах ФС7 и ТД7 сохраняются основные диагностические пики обоих компонентов без существенного изменения их положения. Смещения максимумов или появления новых полос в исследуемом диапазоне не выявлено. Отсутствие выраженных спектральных изменений указывает на сохранение химической структуры нифедипина при получении дис-

персной системы и не свидетельствует об образовании новых ковалентных взаимодействий между лекарственным веществом и полисахаридным носителем.

Результаты рентгенофазового анализа, представленные на рис. 3, подтверждают физическое состояние нифедипина, мальтодекстрина и ТД7.

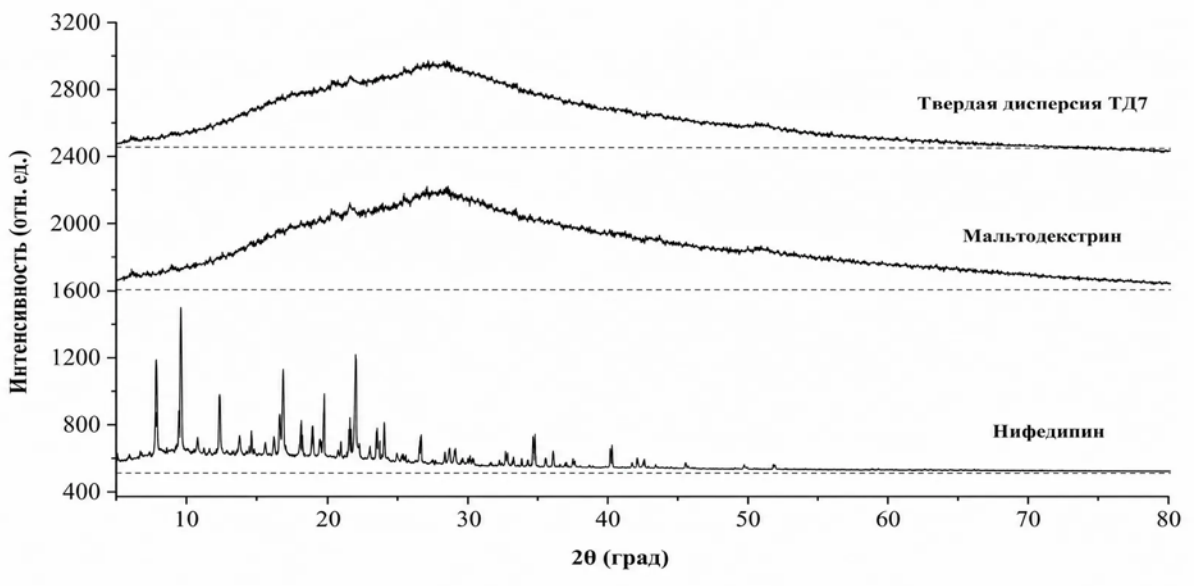



Рис. 3. Результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции

Дифрактограмма исходного нифедипина демонстрирует выраженные рефлексы при 2θ = 8,5°, 10,6° и 11,9°, что указывает на его высокую степень кристалличности. Наличие узких и интенсивных пиков подтверждает упорядоченную структуру вещества.

Мальтодекстрин характеризуется дифракционной картиной с отсутствием интенсивных максимумов и наличием широкого диффузного гало, что соответствует аморфному состоянию полисахарида. В образце ТД7 интенсивность характерных рефлексов нифедипина значительно снижена либо полностью отсутствует. Дифрактограмма приобретает аморфный профиль, аналогичный носителю. Подобное изменение указывает на уменьшение степени кристалличности нифедипина и его перераспределение в гидрофильной матрице. Редукция кристаллической фазы нифедипина в составе ТД может объяснять зарегистрированное увеличение растворимости, поскольку аморфное состояние характеризуется более высокой свободной энергией и соответственно большей склонностью к переходу в раствор.

**Выводы.** В ходе исследования установлено, что включение нифедипина в полисахаридную матрицу мальтодекстрина приводит к существенному увеличению его растворимости по сравнению с исходной субстанцией. Наибольший эффект наблюдался для состава ТД7, где растворимость превышала показатель кристаллического вещества более чем в 60 раз. Данные порошковой рентгеновской дифракции свидетельствуют о снижении степени кристалличности нифедипина в составе ТД, что может являться ключевым фактором повышения скорости растворения. При этом результаты ИК-спектроскопии не выявили признаков формирования новых химических связей между компонентами системы. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения мальтодекстрина в качестве гидрофильной матрицы для модификации физического состояния нифедипина и улучшения его растворения. Представленный подход может рассматриваться как перспективное направление для дальнейших исследований в области разработки ЛФ с улучшенной терапевтической эффективностью нифедипина.

***Сведения об авторах статьи:***

**Дахма Нермин Джозеф** – аспирант кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: narmeendahma@gmail.com.

**Жилякова Елена Теодоровна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

**Дахма Мишель Джозеф –** аспирант кафедры терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Stielow, M. The bioavailability of drugs – the current state of knowledge / M. Stielow, A. Witczyńska, N. Kubryń [et al.] // Molecules. – 2023. – Т. 28, № 4. – DOI: 10.3390/molecules28248038.
2. Enhancement of solubility of poorly soluble drug through solid dispersion: a review / R. M. Agrawa, S. S. Bakhle, J. M. Makode [et al.] // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2024. – Т. 13, № 12. – С. 140–153. – DOI: 10.20959/wjpr2024-12-32737.
3. Kumari, L. Advancement in solubilization approaches: a step towards bioavailability enhancement of poorly soluble drugs / L. Kumari, Y. Choudhari, P. Patel [et al.] // Life. – 2023. – Т. 13, № 5. – DOI: 10.3390/life13051099.
4. Bhalani, D. V. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics / D. V. Bhalani, N. Bhingaradiya, A. Kumar [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Т. 10, № 9. – DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
5. Samineni, R. Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: a systematic review / R. Samineni, J. Chimakurthy, S. Konidala // Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 706–713. – DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.73554.
6. Massias, T. Supercritical carbon dioxide solubility measurement and modelling for effective size reduction of nifedipine particles for transdermal application / T. Massias, S. P. Lacerda, J. R. Azevedo [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2023. – Т. 630. – Ст. 122425. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122425.
7. Kim, W. K. Sustained-released formulation of nifedipine solid dispersion with various polymers / W. K. Kim, J. S. Kim, M. E. Shin [et al.] // Macromolecular Research. – 2020. – Т. 28. – С. 553–557. – DOI: 10.1007/s13233-020-8099-8.
8. Moseson, D. E. Trends in amorphous solid dispersion drug products approved by the U.S. Food and Drug Administration between 2012 and 2023 / D. E. Moseson, T. B. Tran, B. Karunakaran, R. Ambardekar, T. N. Hiew // International Journal of Pharmaceutics: X. – 2024. – Т. 7. – Ст. 100259. – DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100259.
9. Hussain, N. Hot melted amorphous solid dispersion of ritonavir with PVPVA and Span 60: physicochemical characterization and in vitro assessment / N. Hussain, M. Kumari, S. Roy, G. S. Ramesh, S. Kaity // Polymers for Advanced Technologies. – 2025. – DOI: 10.1002/pat.70301.
10. Benavent, C. Development of a solid dispersion of nystatin with maltodextrin as a carrier agent: improvements in antifungal efficacy against Candida spp. biofilm infections / C. Benavent, C. Torrado-Salmerón, S. Torrado-Santiago // Pharmaceuticals. – 2021. – Т. 14, № 5. – DOI: 10.3390/ph14050397.
11. Saker, R. Preparation and evaluation of nifedipine solid dispersions / R. Saker, W. Ibrahim, M. Haroun // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – Т. 13, № 9. – С. 4148–4152. – DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00732.5.
12. Feng, M. Unification of medicines and excipients: the roles of natural excipients for promoting drug delivery / M. Feng, X. Dai, C. Yang [et al.] // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 597–620. – DOI: 10.1080/17425247.2023.2210835.
13. Дахма, Н. Д. Изучение растворимости нифедипина в физических смесях и твёрдых дисперсиях / Н. Д. Дахма, Е. Т. Жилякова, М. Д. Дахма // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 107–112. – DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1874.


## REFERENCES


1. Stielow M., Witczyńska A., Kubryń N., et al. The bioavailability of drugs—The current state of knowledge. Molecules. 2023;28(4). (in Engl) doi:10.3390/molecules28248038
2. Agrawa R.M., Bakhle S.S., Makode J.M., et al. Enhancement of solubility of poorly soluble drug through solid dispersion: a review. World J Pharm Res. 2024;13(12):140-153. (in Engl) doi:10.20959/wjpr2024-12-32737
3. Kumari L, Choudhari Y., Patel P., et al. Advancement in solubilization approaches: A step towards bioavailability enhancement of poorly soluble drugs. Life. 2023;13(5). (in Engl) doi:10.3390/life13051099
4. Bhalani D.V., Bhingaradiya N., Kumar A., et al. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. Biomedicines. 2022;10(9). (in Engl) doi:10.3390/biomedicines10092055
5. Samineni R., Chimakurthy J., Konidala S. Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review. Turk J Pharm Sci. 2022;19(6):706-713. (in Engl) doi:10.4274/tjps.galenos.2021.73554
6. Massias T., Lacerda S.P., Azevedo J.R., et al. Supercritical carbon dioxide solubility measurement and modelling for effective size reduction of nifedipine particles for transdermal application. Int J Pharm. 2023;630:122425. (in Engl) doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122425
7. Kim W.K., Kim J.S., Shin M.E., et al. Sustained-released formulation of nifedipine solid dispersion with various polymers. Macromol Res. 2020;28:553-557. (in Engl) doi:10.1007/s13233-020-8099-8
8. Moseson D.E., Tran T.B., Karunakaran B., Ambardekar R., Hiew T.N. Trends in amorphous solid dispersion drug products approved by the U.S. Food and Drug Administration between 2012 and 2023. Int J Pharm X. 2024;7:100259. (in Engl) doi:10.1016/j.ijpx.2024.100259
9. Hussain N., Kumari M., Roy S., Ramesh G.S., Kaity S. Hot melted amorphous solid dispersion of ritonavir with PVPVA and Span 60: Physicochemical characterization and in vitro assessment. Polym Adv Technol. 2025. (in Engl) doi:10.1002/pat.70301
10. Benavent C., Torrado-Salmerón C., Torrado-Santiago S. Development of a solid dispersion of nystatin with maltodextrin as a carrier agent: Improvements in antifungal efficacy against Candida spp. biofilm infections. Pharmaceuticals. 2021;14(5). (in Engl) doi:10.3390/ph14050397
11. Saker R., Ibrahim W., Haroun M. Preparation and evaluation of nifedipine solid dispersions. Res J Pharm Technol. 2020;13(9):4148-4152. (in Engl) doi:10.5958/0974-360X.2020.00732.5
12. Feng M., Dai X., Yang C., et al. Unification of medicines and excipients: The roles of natural excipients for promoting drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2023;20(5):597-620. (in Engl) doi:10.1080/17425247.2023.2210835
13. Dahma N.D., Zhilyakova E.T., Dahma M.D. Study of nifedipine solubility in physical mixtures and solid dispersions. Drug Dev Regist Med Prod. 2024;13(4):107-112. (in Engl) doi:10.33380/2305-2066-2024-13-4-1874

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-70-74
УДК 543.42.062:615.07
© Коллектив авторов, 2026

А.И. Копылова, Е.С. Чануша, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, М.И. Попова

# СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЦИКЛОВИРА И ТИЗОЛЯ ГЕЛЯ В БИНАРНОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

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

**Резюме**

*Цель.* Разработка спектрофотометрической методики анализа ацикловира и тизоля геля в составе новой бинарной мази.

*Материал и методы.* При проведении анализа использовали субстанцию ацикловира («Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd.», КНР), тизоль гель (ООО «Олимп», РФ), 5% мазь «Ациклозоль». Исследования выполнены методом УФ-спектрофотометрии (прибор СФ-2000, ООО «ОКБ Спектр», РФ). Для подтверждения точности и воспроизводимости методики была проведена метрологическая оценка с использованием статистических методов.

*Результаты.* Зарегистрированы спектры поглощения ацикловира и тизоля геля в цитратных буферах (pH 2, 3, 4). Установлено, что количественное определение указанных действующих веществ в бинарной мази следует осуществлять при длинах волн 240 и 251 нм, используя цитратный буфер с pH 4. Проведенный анализ подтвердил соответствие масс ацикловира (0,5276-0,5474 г) и тизоля геля (9,3423-9,8141 г) в исследуемой мази требованиям ОФС.1.8.0001. в части допустимых отклонений.

*Заключение.* Разработана и апробирована спектрофотометрическая методика количественного определения ацикловира и тизоля геля в бинарной мягкой лекарственной форме. Оптимальные условия проведения анализа позволили достичь погрешностей, не превышающих ±2,39% для ацикловира и ±2,79% для тизоля геля.

***Ключевые слова:*** ацикловир, тизоль гель, спектрофотометрия, метод К. Фирордта, количественное определение.

A.I. Kopylova, E.S. Chenusha, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, M.I. Popova

# SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF ACYCLOVIR AND TIZOL GEL IN BINARY MILD DOSAGE FORM

**Abstract**

*Aim.* Development of a spectrophotometric technique for the analysis of acyclovir and tizol gel in a new binary ointment.

*Material and methods.* During the analysis, acyclovir substance (Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd., China), tizol gel (Olymp LLC, Russia), and 5% Acyclozol ointment were used. The studies were performed by UV spectrophotometry (SF-2000 device, OKB Spektr LLC, Russian Federation). To confirm the accuracy and reproducibility of the methodology, a metrological assessment was carried out using statistical methods.

*Results.* The absorption spectra of acyclovir and tizol gel in citrate buffers (pH 2, 3, 4) were recorded. It has been established that the quantitative determination of these active substances in binary ointment should be carried out at wavelengths of 240 and 251 nm using a citrate buffer with a pH of 4. The analysis confirmed that the masses of acyclovir (0.5276-0.5474 g) and tizol gel (9.3423-9.8141 g) in the studied ointment meet the requirements of the OFS.1.8.0001. in terms of permissible deviations.

*Conclusion.* A spectrophotometric technique for the quantitative determination of acyclovir and tizol gel in binary mild dosage form has been developed and tested. Optimal analysis conditions made it possible to achieve errors not exceeding ±2.39% for acyclovir and ±2.79% for tizol gel.

***Keywords:*** acyclovir, tizol gel, spectrophotometry, K. Firordt method, quantitative determination.

## Введение

Несмотря на широкое применение ацикловира как эффективного противовирусного средства с выраженной противогерпетической активностью, существует потребность в повышении его терапевтической эффективности [1,2]. Для достижения этой цели был предложен подход по созданию бинарной мягкой лекарственной формы, сочетающей ацикловир и тизоль гель.

Титансодержащий гель (тизоль гель) выступает в роли эффективного трансдермального проводника, способствуя направленной доставке противовирусного средства к очагу инфекции. Такой механизм позволяет увеличить местную концентрацию ацикловира и продолжительность его действия. При этом тизоль гель проявляет самостоятельную активность: снижает отечность и боль, оказывает противовоспалительный эффект, подавляет рост микроорганизмов [3,4].

Количественное определение активных компонентов – обязательный этап контроля качества новых лекарственных препаратов. Поэтому актуальна разработка простого и прецизионного способа определения противовирусного средства и титансодержащего геля в мази, отвечающего современным стандартам [5,6].

Целью работы послужило создание спектрофотометрической методики анализа ацикловира и тизоля геля в составе новой бинарной мягкой лекарственной формы.

## Материал и методы

Объектами анализа служили субстанция ацикловира («Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd.», КНР, ФС.2.1.0062), тизоль гель (ООО «Олимп», РФ, ФСП 42-3157-06), мазь «Ациклозоль» (0,5 г ацикловира и тизоля геля до 10,0 г). Также в ходе исследований использовали 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида (ООО «Уралхиминвест», РФ, ОФС.1.3.0001),

цитратные буферные растворы с pH 2, 3, 4 (ОФС.1.3.0003). Исследования выполнены методом УФ-спектрофотометрии с применением прибора СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», РФ).

С целью совместного определения ацикловира ($C_2$, моль/л) и тизоля геля ($C_1$, моль/л) в бинарной мягкой лекарственной форме составили систему уравнений К. Фирордта (1, 2) на основе значений их молярных коэффициентов светопоглощения (для ацикловира – $\varepsilon_2(240)$, $\varepsilon_2(251)$; для тизоля геля – $\varepsilon_1(240)$, $\varepsilon_1(251)$):

$$A(240) = \varepsilon_1(240) \cdot C_1 + \varepsilon_2(240) \cdot C_2 \quad (1)$$

$$A(251) = \varepsilon_1(251) \cdot C_1 + \varepsilon_2(251) \cdot C_2 \quad (2)$$

После преобразования указанных уравнений молярные концентрации ацикловира и тизоля геля находили по формулам (3, 4):

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(251) \cdot A(240) - \varepsilon_2(240) \cdot A(251)}{\varepsilon_1(240) \cdot \varepsilon_2(251) - \varepsilon_1(251) \cdot \varepsilon_2(240)} \quad (3)$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(240) \cdot A(251) - \varepsilon_1(251) \cdot A(240)}{\varepsilon_1(240) \cdot \varepsilon_2(251) - \varepsilon_1(251) \cdot \varepsilon_2(240)} \quad (4)$$

Для разработки методики спектрофотометрического определения противовирусного средства и титансодержащего геля предварительно готовили модельную смесь с точными концентрациями компонентов (0,0500 г ацикловира и 0,9500 г тизоля геля). Анализ модельной смеси проводился следующим образом: точную навеску смеси (около 0,1 г) растворяли в 0,01 моль/л гидроксиде натрия объемом 50 мл. Далее 1,1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки цитратным буфером с pH 4 и измеряли оптическую плотность при 240 и 251 нм по отношению к раствору сравнения. По экспериментальным данным вычисляли содержание лекарственных средств в модельной смеси в граммах (m(ЛС), г), используя формулу (5):

$$m(ЛС) = \frac{C(ЛС) \cdot M(ЛС) \cdot V(общ) \cdot V_2 \cdot P}{a(см) \cdot V_1 \cdot 1000} \quad (5), \text{ где}$$

C(ЛС) – молярная концентрация определяемого компонента модельной смеси, моль/л; M(ЛС) – молярная масса (ацикловир 225,2 г/моль, тизоль гель 2053,79 г/моль); V(общ) – объем 0,01 моль/л натрия гидроксида, мл; $V_1$ – аликвотная часть, мл; $V_2$ – объем фотометрируемого раствора, мл; P – масса модельной смеси, 1,0 г; a(см) – точно измеренная масса модельной смеси, г.

Согласно нормативной документации, показателем качества тизоля геля является количественное содержание титана (2,23%–2,48%) [5]. Поэтому массовую долю титана (W(Ti), %) в модельной смеси рассчитывали по формуле (6):

$$W(Ti) = \frac{C(ЛС) \cdot M(ЛС) \cdot V(общ) \cdot V_2 \cdot 2{,}36 \cdot 100}{V_1 \cdot a(см) \cdot 1000 \cdot 100} \quad (6), \text{ где}$$

2,36 – средняя массовая доля титана в тизоле геле.

На основании проведенных исследований разработана методика спектрофотометрического анализа ацикловира и тизоля геля в бинарной мягкой лекарственной форме: к точной навеске мази (около 0,1 г) прибавляют 0,01 моль/л гидроксид натрия объемом 50 мл и перемешивают до растворения. Далее 1,1 мл полученного раствора переносят в колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки цитратным буфером с pH 4 и измеряют оптическую плотность при 240 и 251 нм по отношению к раствору сравнения. Содержание противовирусного средства и титансодержащего геля в мази (m(ЛС), г) рассчитывают по формуле (7):

$$m(ЛС) = \frac{C(ЛС) \cdot M(ЛС) \cdot V(общ) \cdot V_2 \cdot P}{a(мази) \cdot V_1 \cdot 1000} \quad (7), \text{ где}$$

P – общая масса мягкой лекарственной формы «Ациклозоль», 10,0 г; (мази) – точно измеренная масса исследуемой мази, г.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15, рассчитывая относительную погрешность среднего результата ($\bar{\varepsilon}_{отн}$, %) при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019 (https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15).

**Результаты и обсуждение**

Для подбора оптимальных условий и разработки методики количественного анализа активных компонентов в бинарной мягкой лекарственной форме исследованы УФ-спектры ацикловира и тизоля геля в цитратных буферных растворах [7]. По предварительным данным установлено, тип буферного раствора влияет на поглощение света в ультрафиолетовой области, поэтому нами зарегистрированы спектры противовирусного средства и титансодержащего геля при различных значениях pH – от 2 до 4 (рис. 1).

УФ-спектр светопоглощения раствора ацикловира в цитратном буфере с pH 2 (рис. 1А, кривая 1) содержит полосу высокой интенсивности с максимумом при длине волны λ

= 254-256 нм (ε = 12177,5), а также один минимум при λ = 233-235 нм (ε = 5790,0).

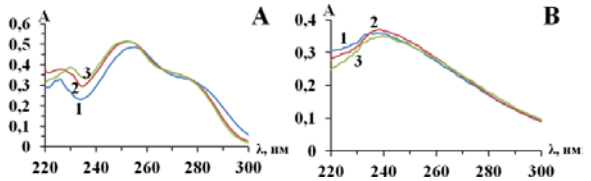



Рис. 1. УФ-спектры растворов ацикловира (А) и тизоля геля (В) в цитратных буферах (содержание лекарственных средств $4\times10^{-5}$ моль/л) с pH 2 (кривая 1), pH 3 (кривая 2), pH 4 (кривая 3).

При повышении уровня pH растворов ацикловира (с pH 2 до pH 3 и 4) максимум его светопоглощения сдвигается гипсохромно на 1 нм (λ = 252-254 нм, ε = 12810,0) и 2 нм соответственно (λ = 251-253 нм, ε = 12895,0), наблюдается гиперхромный эффект (рис. 1А, кривые 2 и 3). Спектры поглощения ацикловира характеризуются размытыми минимумами при λ = 234-236 нм, ε = 7377,5 и λ = 233–235 нм, ε = 8590,0 (рис. 1А, кривые 1 и 2).

УФ-спектры светопоглощения растворов титансодержащего геля с pH 2 и 3 (рис. 1В, кривые 1 и 2) содержат один высокоинтенсивный максимум при λ = 237-238 нм (ε = 8970,0 при pH 2 и ε = 9240,0 при pH 3). Экстремум тизоля геля с pH 4 (рис. 1В, кривая 3) характеризуется батохромным сдвигом на 2 нм и находится при λ = 239-241 нм (ε = 8760,0).

Для анализируемых растворов ацикловира и тизоля геля со значениями pH среды 2–4 определена устойчивость. Исследование проводили спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность растворов противовирусного средства и титансодержащего геля при их аналитических длинах волн в течение 30 минут (рис. 2).

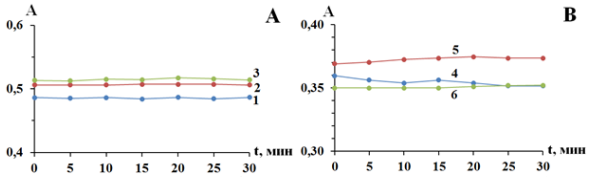



Рис. 2. Исследование стабильности растворов ацикловира (А) и тизоля геля (В) в цитратных буферах (содержание лекарственных средств $4\times10^{-5}$ моль/л): А. 1– pH 2, λ = 255 нм; 2 – pH 3, λ = 253 нм; 3 – pH 4, λ = 251 нм; В. 4 – pH 2, λ = 237 нм; 5 – pH 3, λ = 239 нм; 6 – pH 4, λ = 240 нм

В результате исследования установлено, что раствор тизоля геля с pH 2 крайне нестабилен, оптическая плотность снижается на 97% за 30 мин (рис. 2В, кривая 4). Раствор титансодержащего геля с pH 3 проявляет стабильность 5 мин (рис. 2В, кривая 5). С увеличением pH среды до 4 оптическая плотность раствора тизоля геля не изменяется в течение 30 мин (рис. 2В, кривая 6). Растворы ацикловира в буферах при pH 2-4 стабильны в течение всего периода наблюдения (рис. 2А, кривые 1-3). Поэтому спектрофотометрическое определение ацикловира и тизоля геля следует проводить в цитратном буферном растворе со значением pH 4. Выбор указанной среды позволяет добиться высокой чувствительности и воспроизводимости при количественном анализе исследуемых лекарственных средств спектрофотометрическим методом.

Нами проведено сравнение спектральных кривых индивидуальных лекарственных средств и их комбинации в изучаемых растворах с pH = 4 (рис. 3).

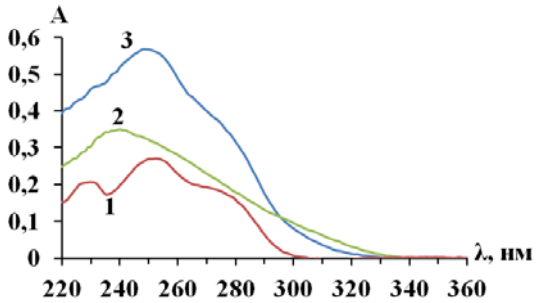



Рис. 3. УФ-спектры растворов противовирусного средства и титансодержащего геля с pH 4: 1. Ацикловир ($2\times10^{-5}$ моль/л); 2. Тизоль гель ($4\times10^{-5}$ моль/л); 3. Комбинация ацикловира ($2\times10^{-5}$ моль/л) с тизолем гелем ($4\times10^{-5}$ моль/л)

Установлено, что в среде с pH 4 спектральные кривые поглощения ацикловира и тизоля геля перекрываются, и между ними отсутствует химическое взаимодействие (рис. 3, кривая 3). Это позволило применить метод К. Фирордта для разработки методики их совместного количественного спектрофотометрического определения в бинарной мази [5].

Для определения оптимальных параметров спектрофотометрического анализа рассчитали молярные коэффициенты поглощения индивидуальных компонентов и построили кривую зависимости их дифференциальных значений от длины волны ε(ацикл) – ε(тиз) = f(λ) (рис. 4).

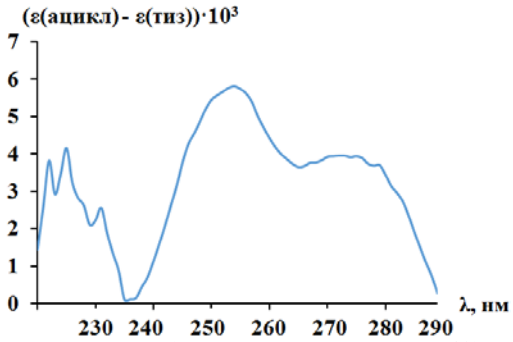



Рис. 4. Кривая ε(ацикловир) – ε(тизоль гель) = f(λ).

На кривой резко выражен максимум при длине волны 254 нм, соответствующий

максимуму поглощения раствора ацикловира с pH = 4 (λ = 251-253 нм). Второй максимум (λ = 235 нм) находится вблизи экстремума тизоля геля (λ = 239-241 нм). Поэтому анализ противовирусного средства и титансодержащего геля в бинарной смеси следует проводить при 240 и 251 нм.

Табл. 1 содержит численные значения молярных коэффициентов индивидуальных компонентов (ацикловира и тизоля геля), используемые для количественного анализа при выбранных длинах волн.

Согласно методике анализа модельной смеси, содержащей заданные концентрации активного вещества и гелевой основы, проведено 8 определений (табл. 2). Установлено, что масса ацикловира в модельной смеси находится в пределах 0,0532-0,0550 г, тизоля геля – 0,9014-0,9499 г. Массовая доля титана имеет значения 2,24-2,36%.

Для полученных экспериментальных данных анализа исследуемых лекарственных средств в модельной смеси провели статистическую обработку. Результаты исследований, отраженные в табл. 3, демонстрируют относительную ошибку определения ацикловира на уровне ±2,39%, тизоля геля – ±2,79%.

Методика количественного определения ацикловира и тизоля геля, разработанная в ходе исследований, апробирована на готовой бинарной мягкой лекарственной форме (табл. 4).

Опытные данные показывают, что массы ацикловира (0,5276-0,5474 г) и тизоля геля (9,3423-9,8141 г) в мази находятся в пределах норм допустимых отклонений (0,4500-0,5500 г и 9,0250-9,9750 г соответственно).

Таблица 1

Значения молярных коэффициентов индивидуальных компонентов противовирусного средства и титансодержащего геля

| Действующее вещество | С, моль/л | А(240 нм) | ε(240 нм) | А(251 нм) | ε(251 нм) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ацикловир | $2{,}0\times10^{-5}$ | 0,198 | 9890 | 0,270 | 13495 |
| Тизоль гель | $4{,}0\times10^{-5}$ | 0,350 | 8760 | 0,317 | 7927,5 |

Таблица 2

Результаты анализа противовирусного средства и титансодержащего геля в бинарной смеси

| А(240) | А(251) | Концентрация, моль/л | | $m_1$(тиз),г | $m_2$(ацикл),г | W(Ti), % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_1$(тиз) | $C_2$(ацикл) | | | |
| 0,562 | 0,603 | $4{,}07\times10^{-5}$ | $2{,}08\times10^{-5}$ | 0,9499 | 0,0532 | 2,36 |
| 0,562 | 0,603 | $4{,}07\times10^{-5}$ | $2{,}08\times10^{-5}$ | 0,9499 | 0,0532 | 2,36 |
| 0,562 | 0,603 | $4{,}07\times10^{-5}$ | $2{,}08\times10^{-5}$ | 0,9499 | 0,0532 | 2,36 |
| 0,565 | 0,609 | $4{,}02\times10^{-5}$ | $2{,}15\times10^{-5}$ | 0,9389 | 0,0550 | 2,33 |
| 0,565 | 0,609 | $4{,}02\times10^{-5}$ | $2{,}15\times10^{-5}$ | 0,9389 | 0,0550 | 2,33 |
| 0,550 | 0,595 | $3{,}86\times10^{-5}$ | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,9014 | 0,0548 | 2,24 |
| 0,550 | 0,595 | $3{,}86\times10^{-5}$ | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,9014 | 0,0548 | 2,24 |
| 0,550 | 0,595 | $3{,}86\times10^{-5}$ | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,9014 | 0,0548 | 2,24 |

Таблица 3

Статистическая обработка анализа ацикловира и тизоля геля в модельной смеси

| Лекарственное средство | Найдено | | Метрологические характеристики |
|---|---|---|---|
| | С, моль/л | m, г | |
| Тизоль гель | $4{,}24\times10^{-5}$ | 0,9895 | $\bar{X}$= 0,9339<br>S = 0,03123<br>$S_r$ = 3,34%<br>$S^{\bar{X}}$ = 0,01104<br>$\Delta\bar{X}$ = 0,0261<br>$\bar{\varepsilon}_{отн}$ =±2,79% |
| | $4{,}07\times10^{-5}$ | 0,9499 | |
| | $4{,}07\times10^{-5}$ | 0,9499 | |
| | $4{,}02\times10^{-5}$ | 0,9389 | |
| | $4{,}02\times10^{-5}$ | 0,9389 | |
| | $3{,}86\times10^{-5}$ | 0,9014 | |
| | $3{,}86\times10^{-5}$ | 0,9014 | |
| | $3{,}86\times10^{-5}$ | 0,9014 | |
| Ацикловир | $1{,}98\times10^{-5}$ | 0,0506 | $\bar{X}$ = 0,0539<br>S = 0,00154<br>$S_r$ = 2,86%<br>$S^{\bar{X}}$ = 0,00055<br>$\Delta\bar{X}$ = 0,0013<br>$\bar{\varepsilon}_{отн}$ =±2,39% |
| | $2{,}08\times10^{-5}$ | 0,0532 | |
| | $2{,}08\times10^{-5}$ | 0,0532 | |
| | $2{,}15\times10^{-5}$ | 0,0550 | |
| | $2{,}15\times10^{-5}$ | 0,0550 | |
| | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,0548 | |
| | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,0548 | |
| | $2{,}14\times10^{-5}$ | 0,0548 | |

Таблица 4

Результаты анализа лекарственных средств в мази

| Взято на анализ | Найдено | | | |
|---|---|---|---|---|
| m(мази), г | $C_1$(тиз), моль/л | $C_2$(ацикл), моль/л | $m_1$(тиз), г | $m_2$(ацикл), г |
| 0,1004 | $4{,}22\times10^{-5}$ | $2{,}08\times10^{-5}$ | 9,8141 | 0,5313 |
| 0,1004 | $4{,}16\times10^{-5}$ | $2{,}07\times10^{-5}$ | 9,6667 | 0,5276 |
| 0,1004 | $4{,}16\times10^{-5}$ | $2{,}07\times10^{-5}$ | 9,6667 | 0,5276 |
| 0,1005 | $4{,}07\times10^{-5}$ | $2{,}13\times10^{-5}$ | 9,4420 | 0,5428 |
| 0,1005 | $4{,}02\times10^{-5}$ | $2{,}15\times10^{-5}$ | 9,3423 | 0,5474 |
| 0,1005 | $4{,}02\times10^{-5}$ | $2{,}15\times10^{-5}$ | 9,3423 | 0,5474 |

**Заключение**

В результате исследований установлены оптимальные условия для спектрофотометрического определения ацикловира и тизоля геля в составе новой бинарной мягкой лекарственной формы. Разработана методика, позволяющая проводить количественный анализ с относительной погрешностью, не превышающей ±2,39% (ацикловир) и ±2,79% (тизоль гель). Благодаря чувствительности и воспроизводимости предлагаемый способ анализа мази «Ациклозоль» может найти широкое применение как в практической работе (контрольно-аналитические, заводские лаборатории), так и в образовательном процессе для целей стандартизации.

***Сведения об авторах статьи:***

**Копылова Анна Игоревна** – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(3452)69-07-75. E-mail: kopylovaAI@tyumsmu.ru.

**Чеуша Екатерина Сергеевна** – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(3452)69-07-75. E-mail: bulasheva.ekat@gmail.com.

**Кобелева Татьяна Алексеевна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(3452)69-07-73. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

**Сичко Алик Иванович** – д.фарм.н., профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(3452)69-07-73. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

**Попова Марина Игоревна** – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(3452)69-07-75. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герпетические инфекции человека: современные подходы к этиопатогенетической терапии / Д.С. Суханов [и др.] // Лечащий врач. – 2025. – Т. 28, № 6. – С. 74-81. DOI: 10.51793/OS.2025.28.6.011.
2. Trilayered nanocellulose-based patches loaded with acyclovir and hyaluronic acid for the treatment of herpetic lesions / A.C.Q. Silva [et al.] // International journal of biological macromolecules. – 2024. – Vol. 277(1). – P. 133843. – doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133843.
3. Использование современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм / А.И. Копылова [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – Т. 1(39). – С. 51-60. – doi: 10.34907/JPQAI.2023.81.98.007.
4. Традиции и инновации пародонтологии: аквакомплекс глицеросольвата титана / Т.М. Еловикова [и др.]. – Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2023. – 200 с.
5. Копылова, А.И. Использование метода многоволновой спектрофотометрии при контроле качества тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль» / А.И. Копылова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Медицина. – 2024. – Т. 12, № 3(47). – С. 45-54. – doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-45-54.
6. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль» / Т.А. Кобелева [и др.]. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 70-75. – doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75.
7. Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль® геля / Патент № 2023117934 Рос. Федерация; заявл. 07.07.2023; опубл. 30.01.2024. Бюл. №4. 9 с.

## REFERENCES

1. Sukhanov, D.S. [et al.] Herpetic infections in humans: modern approaches to etiopathogenetic therapy. Lechaschi vrach. 2025; 28 (6): 74-81. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2025.28.6.011
2. Silva, A.C.Q. [et al.]. Trilayered nanocellulose-based patches loaded with acyclovir and hyaluronic acid for the treatment of herpetic lesions. International journal of biological macromolecules. 2024; 277(1): 133843. (In Engl.) DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133843
3. Kopylova, A.I. [et al.]. Use of modern transdermal conductors in the manufacture of soft dosage forms. Journal of pharmaceuticals quality assurance issue. 2023; 1(39): 51-60. (In Russ.) DOI: 10.34907/JPQAI.2023.81.98.007
4. Elovikova, T.M. [et al.]. Traditsii i innovatsii parodontologii: akvakompleks glitserosol'vata titana (Traditions and innovations of periodontology: an aquacomplex of titanium glycerosolvate). Ekaterinburg: Ural'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2023. 200 p. (In Russ.)
5. Kopylova, A.I., Kobeleva, T.A., Sichko, A.I. The Use of the Method of Multiwave Spectrophotometry in Quality Control of Tizol Gel and Metronidazole in a New Mild Dosage Form «Metronidazole». Medicine. 2024; 12, 3(47): 45-54. (In Russ.) DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-45-54
6. Kobeleva, T.A. [et al.]. Development of a method of analysis of ofloxacin in the complex preparation «Ofloxazol». Drug development & registration. 2021; 10, 3: 70-75. (In Russ.) DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75
7. Sposob kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennogo preparata Tizol'® gelya (*Method of quantitative determination of the medicinal product Tizol® gel*): patent № 2023117934 Ros. Federatsiya; zayavl. 07.07.2023; opubl. 30.01.2024. Byul. №4. 9 s. (In Russ.)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-75-79
УДК 615.456.1
© Коллектив авторов, 2026

В.Ю. Рытченкова[1], Д.С. Юдин[2], С.В. Рытченков[1], Э.Ф. Степанова[3]

# ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ L-АРГИНИН: ТЕХНОЛОГИЯ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, СОСТАВ, ОБЕСПЕЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ

*[1]ФГУП «Московский эндокринный завод», г. Москва*
*[2]ФГКУ «Центр фармации и медицинской техники» МО России, г. Москва*
*[3]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск*

**Резюме**
Повышение биодоступности лекарственных веществ и снижение побочных эффектов лекарственных препаратов привели к активному использованию липосомальных композиций. Несмотря на значительные успехи в этом направлении, существует потребность в оптимизации методик получения липосом, особенно для создания стабильных растворов, в том числе используемых в парентеральном питании.
*Цель.* Разработка состава, технологии и оценка биодоступности дисперсии липосом, содержащих растительные масла и L-аргинин.
*Материал и методы.* С целью подбора оптимальной технологии получения лиспосомальной дисперсии проводилось исследование, в котором липосомы были получены двумя методами: в первом случае липосомы изготавливались без применения экструдирования, во втором – с применением метода. Для выбора оптимального состава липосом были использованы различные виды растительного масла: персиковое, льняное, оливковое, соевое и подсолнечное. Оценивались структурно-механические свойства растворов, средний диаметр частиц, а также динамика высвобождения L-аргинина из каждого образца методом равновесного диализа.
*Результаты.* С помощью технологии изготовления липосом с применением экструдирования получены растворы с меньшим размером частиц и отсутствием седиментации, дисперсия, полученная данным способом, демонстрировала лучшую стабильность. При анализе динамики высвобождения L-аргинина была установлена наиболее эффективная биологическая доступность в растворах, приготовленных на основе персикового масла.
*Заключение.* В ходе проведенного исследования были установлены преимущества технологии экструдирования для формирования стабильных липосомальных растворов и выбора персикового масла в качестве липофильной фазы липосом, предназначенных для парентерального питания.
***Ключевые слова:*** парентеральное питание; липосомы; биодоступность; экструдирование; L-аргинин.

V.Yu. Rytchenkova, D.S. Yudin, S.V. Rytchenkov, E.F. Stepanova

# LIPOSOMAL L-ARGININE: PRODUCTION TECHNOLOGY, COMPOSITION AND BIOAVAILABILITY

**Abstract**
The need to improve the bioavailability of drugs and reduce the side effects of drugs has led to the active use of liposomal dosage forms. Despite significant success, there is a need to optimize the methods for obtaining liposomes, especially for the creation of stable solutions used in parenteral nutrition.
*Aim.* Development of the composition, technology and assessment of the bioavailability of a dispersion of liposomes containing vegetable oils and L-arginine.
*Material and methods.* In order to select the optimal technology for obtaining lysosomal dispersion, a study was conducted in which liposomes were obtained using two methods: in one case, liposomes were produced without the use of extrusion, in the second - using this method. To select the optimal composition of liposomes, various types of vegetable oil were used: peach, linseed, olive, soybean and sunflower. The structural and mechanical properties of the solutions, the average particle diameter, and the dynamics of L-arginine release from each sample by equilibrium dialysis were assessed.
*Results.* It was shown that the technology of liposome production using extrusion made it possible to obtain solutions with a smaller particle size and no sedimentation; the dispersion obtained by this method demonstrated better stability. When analyzing the dynamics of L-arginine release, the most effective bioavailability was established in solutions prepared on the basis of peach oil.
*Conclusion.* The study established the advantages of extrusion technology for the formation of stable liposomal solutions and the choice of peach oil as the lipophilic phase of liposomes intended for parenteral nutrition.
***Keywords*:** parenteral nutrition; liposomes; bioavailability; extrusion; L-arginine.

## Введение

Липосомы представляют собой везикулы, состоящие из наружного фосфолипидного бислоя и внутренней полости, которые широко используются в фармацевтической промышленности благодаря своей способности эффективно доставлять активные фармацевтические субстанции (АФС) к целевым тканям и клеткам организма. Эти структуры обладают биосовместимостью, способностью к контролируемому высвобождению АФС и защищают от деградации в организме. Благодаря этим характеристикам липосомы находят применение в различных областях медицины, включая онкологию и инфекционные заболевания [1,2].

В последние десятилетия интерес к применению липосом значительно возрос, поскольку они повышают эффективность лечения и снижают побочные эффекты традиционных методов терапии, а также липосомы способны повысить технологичность созда-

ния оригинальных лекарственных форм и композиций [3].

Структура липосом позволяет сочетать как липофильные, так и гидрофильные АФС. Гидрофильные молекулы располагаются внутри полости липосомы, тогда как липофильные встраиваются в липидный бислой. Это свойство открывает широкие возможности для разработки комбинированных препаратов, имеющих в составе разные типы активных ингредиентов, что расширяет спектр возможных клинических применений лекарственных форм (ЛФ) [4].

Липосомы могут использоваться в различных ЛФ, включая жидкие дисперсии для перорального и ингаляционного применений, парентеральные растворы для инъекций и инфузий, местные аппликационные ЛФ в виде мазей и гелей [5].

Липосомы в парентеральных растворах обеспечивают пролонгированную циркуляцию АФС в крови. Местные аппликации липосом, включенных в гели, усиливают проникновение АФС через кожные покровы и слизистые оболочки, что актуально при лечении трофических язв и длительно не заживающих ран. Ингаляционные составы с липосомами повышают биодоступность антибиотиков и противовоспалительных средств, облегчающих лечение болезней дыхательных путей [6].

Актуальной задачей современной фармации является создание комбинированных растворов для парентерального питания на основе липосом, включающих растительные масла и незаменимые аминокислоты. Эти вещества необходимы организму для поддержания метаболических процессов и синтеза белков. Однако традиционные способы лечения с использованием эмульсий для парентерального питания часто сопровождаются рядом осложнений, таких как нарушение жирового обмена и образование тромбов. Использование липосом позволяет существенно минимизировать риски указанных осложнений. Растительное масло, заключённое в липидные везикулы, легче усваивается организмом. Аминокислоты, помещённые внутрь липосом, защищены от преждевременного распада и быстрее достигают необходимых органов и тканей [7].

Существуют данные, свидетельствующие о преимуществах использования липосом в качестве средств доставки нутриентов. Липосомальные формы витаминов и микроэлементов демонстрируют более высокую биодоступность в сравнении с традиционными ЛФ. Известно о включении в липосомальную форму витамина D3, приводящего к значительному росту концентрации кальцидиола в крови. Также сообщается о включении в липосомы железа для перорального применения, которые демонстрируют схожую эффективность с эффективностью использования парентерального железа при лечении железодефицитных анемий [8].

Растворы для парентерального питания, содержащие липосомы, могут иметь особую значимость ввиду ряда преимуществ, формирующихся на основе свойств липосом. Контроль скорости высвобождения входящих в липосомы веществ, позволяет избежать резкого всплеска их концентрации в кровеносном русле, что благоприятно влияет на сохранение нормального функционирования органов. Одновременно улучшается доставка нутриентов в клетки, стимулирующая восстановительные процессы и нормализующая межклеточные взаимодействия, что способствует восстановлению электролитного баланса. Оптимизация пропорций компонентов питания, достигаемая благодаря точности дозировке веществ, входящих в липосомы, создаёт основу для эффективного синтеза белков и липидов, препятствуя развитию нарушений белково-жирового обмена и поддерживая нормальное функционирование органов и систем организма. Следовательно, использование липосомальных технологий в парентеральном питании представляется перспективным направлением фармацевтической технологии, для усовершенствования принципов терапии тяжёлых больных, способствующим стабилизации метаболических процессов [9,10].

Цель исследования – разработка состава, технологии и оценка биодоступности дисперсии липосом, содержащих растительные масла и L-аргинин.

**Материал и методы**

Для изготовления липосом без применения экструдирования в мерную колбу на 100 мл вносили 1 г аргинина (АО «Диаэм», Россия) и 90 мл физраствора (ООО «Пущинские лаборатории», Россия), перемешивали до полного растворения на магнитной мешалке IKA C-MAG HS 7 (IKA®-Werke, Германия). Далее с помощью автоматического дозатора Ленпипет вносили 1 мл масла и перемешивали в течение часа. В это время на лабораторных весах OHAUS Adventurer AX5202 (OHAUS, Германия) отвешивали 1 г фосфолипидов lipoidS75 (Lipoid Corp., Германия) и вносили в колбу, после чего перемешивали до полного растворения фосфолипидов и далее в течение 30 минут при температуре 50 °C.

Для приготовления липосом с экструдированием в мерную колбу на 50 мл вносили 0,5 г аргинина (АО «Диаэм», Россия) и 45 мл физраствора (ООО «Пущинские лаборатории», Россия), перемешивали до полного растворения на магнитной мешалке IKA C-MAG HS 7 (IKA®-Werke, Германия). Далее с помощью автоматического дозатора Ленпипет вносили 0,5 мл масла и перемешивали в течение часа. В это время на лабораторных весах OHAUS Adventurer AX5202 (OHAUS, Германия) отвешивали 1 г фосфолипидов lipoidS75 (Lipoid Corp., Германия) и вносили в колбу, после этого перемешивали до полного растворения фосфолипидов и далее в течение 30 минут при температуре 50 ℃.

Образцы восьмикратно пропускали через лабораторный экструдер LiposoFast (Avestin, Канада) с мембраной 200 нм.

Анализ размеров частиц выполняли с помощью анализатора частиц Zetatrak (Microtrack Ink., США).

Степень высвобождения аргинина из образцов оценивали методом равновесного диализа по Крувчинскому по общеизвестной методике [11].

**Результаты и обсуждение**

На этапе подбора технологии получения липосом проводили анализ качественных характеристик лекарственных форм, полученных двумя методами.

По результатам исследования, представленным в табл. 1, было установлено, что раствор липосом, изготовленный без использования экструдирования, не обладающий удовлетворительными структурными характеристиками, демонстрировал выпадение осадка и расслоение фаз. Диапазон среднего размер липосом был довольно широк, что является отрицательной характеристикой для использования подобных растворов.

Таблица 1

Характеристики растворов липосом, изготовленных без экструдирования

| Масло | Среднее значение диаметра частиц, нм | Примечание |
|---|---|---|
| Персиковое рафинированное | 224,38 | Небольшой осадок |
| Льняное нерафинированное | 180,72 | Масло всплыло Небольшой осадок |
| Оливковое | 360,3 | То же |
| Соевое косметическое | 201,86 | «-» |
| Подсолнечное рафинированное | 210,58 | «-» |

Согласно данным, представленным в табл. 2, было установлено, что при изготовлении растворов липосом с использованием экструдирования выпадение осадка не наблюдалось, образцы обладали удовлетворительными структурно-механическими свойствами, среднее значение диаметра частиц варьировалось в оптимальном диапазоне.

Таблица 2

Характеристики растворов липосом, изготовленных с помощью экструдирования

| Масло | Среднее значение диаметра частиц, нм | Примечание |
|---|---|---|
| Персиковое рафинированное | 152,98 | Осадка нет |
| Льняное нерафинированное | 126,64 | То же |
| Оливковое | 123,93 | «-» |
| Соевое косметическое | 131,6 | «-» |
| Подсолнечное рафинированное | 134,45 | «-» |

Таким образом, в качестве оптимального метода изготовления липосом была выбрана технология с применением экструдирования.

С целью определения влияния масел на высвобождение L-аргинина были изготовлены масляные суспензии с 10% содержанием L-аргинина. С полученными образцами проводили исследование степени высвобождения аргинина методом равновесного диализа по Крувчинскому.

Количество высвободившегося и содержавшегося в диализате (С%) аргинина рассчитывали по формуле (1):

$$C\% = \frac{A_x * V * W_x * 0{,}0005}{A_{pco} * V_a * a_x},$$

где $A_x$ – оптическая плотность раствора диализата;

$V$ – общий объем диализата, мл;

$W_x$ – разведение, мл;

$A_{pco}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца;

$V_a$– объем диализата, взятый для анализа;

$a_x$ – количество аргинина в навеске раствора;

0,0005 – навеска раствора стандартного образца.

Результаты исследования и расчета концентрации аргинина, высвободившегося из образцов в разные промежутки времени, представлены в табл. 3.

На основании данных измерения концентрации аргинина, перешедшего в диализат на протяжении времени наблюдения, строили кривые высвобождения (см. рисунок).

Таблица 3

Степень высвобождения L-аргинина из масляных суспензий с течением времени

| Масло | Время, мин | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15 | | 30 | | 45 | | 60 | |
| | $A_x$ | C% | $A_x$ | C% | $A_x$ | C% | $A_x$ | C% |
| Подсолнечное рафинированное | 0,488 | 7,088 | 0,988 | 14,35 | 1,02 | 14,815 | 1,43 | 20,77 |
| Соевое косметическое | 0,261 | 3,791 | 0,44 | 6,391 | 0,603 | 8,758 | 0,904 | 13,13 |
| Льняное нерафинированное | 0,393 | 5,708 | 0,428 | 6,216 | 0,521 | 7,567 | 1,424 | 20,683 |
| Оливковое | 0,279 | 4,052 | 0,44 | 6,391 | 0,603 | 8,758 | 0,904 | 13,13 |
| Персиковое рафинированное | 0,545 | 7,916 | 0,555 | 8,061 | 1,046 | 15,192 | 1,684 | 24,459 |

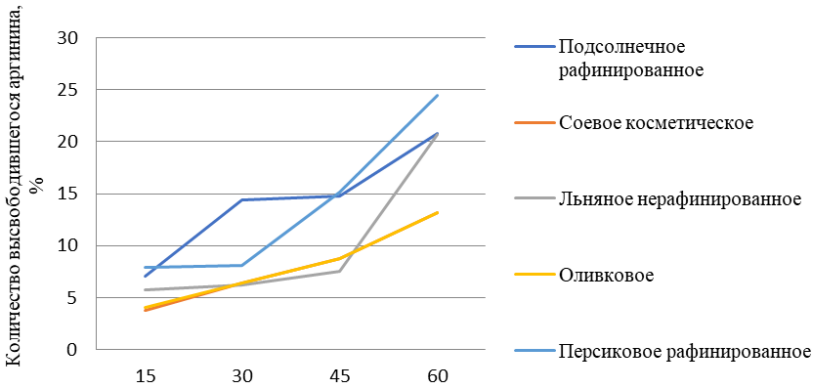



Рис. Кинетический профиль высвобождения аргинина из образцов

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что наибольшей биодоступностью обладала суспензия, приготовленная на основе персикового масла, которое было выбрано для изготовления липосомальной дисперсии, после чего оценивалось высвобождение L-аргинина из полученного раствора. В течение 3-х часов из липосомальной дисперсии равномерно происходило высвобождение L-аргинина (табл. 4).

Таблица 4

Степень высвобождения L-аргинина из липосомальной дисперсии с течением времени

| Время, мин | $A_x$ | C% |
|---|---|---|
| 15 | 0,02 | 2,9 |
| 30 | 0,067 | 9,73 |
| 45 | 0,07 | 10,17 |
| 60 | 0,072 | 10,46 |
| 120 | 0,102 | 14,81 |
| 180 | 0,107 | 15,54 |

Проведенное исследование показало, что процесс высвобождения L-аргинина из липосомальной дисперсии характеризуется равномерностью и стабильностью. Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что используемое масло и включение L-аргинина в липосомы не влияют на кинетику высвобождения АФС, обеспечивая постоянную скорость доставки активного вещества в организм, что свидетельствует о перспективности создания комбинированной системы доставки, поскольку обеспечиваются контролируемость и предсказуемость терапевтического эффекта.

**Выводы**

1. Таким образом, было установлено, что оптимальной является технология изготовления липосом с применением экструдирования, обеспечивающего получение стабильных растворов без выпадения осадка и обладающего оптимальным диапазоном размера частиц.

2. При изучении биодоступности суспензий с L-аргинином на основе различных масляных носителей было выявлено наилучшее высвобождение из персикового масла, что и определило его выбор для дальнейшей разработки липосомальной дисперсии.

3. Установлена закономерность высвобождения L-аргинина из липосомальной композиции, которая свидетельствует о комбинировании L-аргинина и персикового масла в липосомальной форме, не влияющем на кинетику высвобождения АФС.

4. Полученные результаты открывают перспективы применения разработанных липосомальных растворов в виде различных составляющих в лекарственных формах или системах, в том числе свидетельствуют о возможности совершенствования технологии растворов для парентерального питания.

***Сведения об авторах статьи:***

**Рытченкова Виктория Юрьевна** – инженер лаборатории изучения кинетики процессов ФГУП «Московский эндокринный завод». Адрес: 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, 25. E-mail: rytchenkovavy@mail.ru.

**Юдин Дмитрий Сергеевич** – начальник ФГКУ «Центр фармации и медицинской техники» Министерства обороны Российской Федерации. Адрес: 141004, г. Мытищи, ул. Щорса, 1а. E-mail: dmtr.yudin@mail.ru.

**Рытченков Сергей Витальевич** – к.фарм.н., инженер I категории лаборатории разработки инновационных форм ФГУП «Московский эндокринный завод». Адрес: 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, 25. E-mail: rytchenkovs@gmail.com.

**Степанова Элеонора Федоровна** – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357500, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11. E-mail: e.f.stepanova@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попова, Е.В. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений / П.П. Бельтюков, А.С. Радилов // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 206-222.
2. Толчева, Е.В. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул / Е.В. Толчева, Н.А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 54-61.
3. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор) / В.С. Горбик [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 33-41.
4. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение / Н.И. Бурдаев [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 2-1. – С. 316-332.
5. Свистельник, А.В. Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы / А.В. Свистельник, А.Л. Ханин // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 7-16.
6. Новые подходы к повышению эффективности нестероидных противовоспалительных средств / Н.Э. Поляков [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 79-85.
7. Липосомальные технологии и перспектива их использования для создания специализированных пищевых продуктов / К.А. Муфтеева [и др.] // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 3. – С. 101-111.
8. Коденцова, В.М. Микроинкапсулированные (липосомальные) формы микронутриентов: сохранность и эффективность для коррекции дефицита / В.М. Коденцова, Н.В. Жилинская // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 39-50.
9. Keller, B.C. Liposomes in nutrition / B.C. Keller // Trends in food science & technology. – 2001. – Vol. 12, № 1. – С. 25-31.
10. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions / P.C. Calder [et al.] // Intensive care medicine. – 2010. – Vol. 36, № 5. – С. 735-749.
11. Разработка состава и характеристика геля с L-аргинином ранозаживляющего действия / В.Ю. Рытченкова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 66-72.

## REFERENCES

1. Popova EV, Beltyukov PP, Radilov AS. Modern trends in the development and production of nanoscale systems for the delivery of drug compounds. Scientific and technical bulletin of information technology, mechanics and optics. 2020;20(2):206-222. (In Russ). https://doi.org/10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222.
2. Tolcheva EV, Oborotova NA. Liposomes as a vehicle for delivery of biologically active molecules. Russian Biotherapeutic Journal. 2006;5(1):54-61. (In Russ).
3. Gorbik VS, Shprakh ZS, Kozlova ZM et al. Liposomes as a system for targeted drug delivery (review). Russian Journal of Biotherapeutics. 2021;20(1):33-41. (In Russ). https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41.
4. Burdaev NI, Nikolaeva LL, Kosenko VV et al. Liposomes as drug carriers: classification, preparation methods, and medicinal use. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2023;13(2-1):316-332. (In Russ). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508.
5. Svistelnik AV, Khanin AL. Liposomal drugs: possibilities and prospects. Medicine in Kuzbass. 2014;2:7-16. (In Russ).
6. Polyakov NE, Valiulin SV, Onischuk AA, Tolstikova TG. New approaches to increasing the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs using nanoscale delivery systems. Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2020;12(2):79-85. (In Russ.)
7. Mufteeva KA, Latypova GM, Kataev VA, et al. Liposomal technologies and the prospects of their use for the creation of specialized food products. Nutrition issues. 2025;94(3):101-111. (In Russ).
8. Kodentsova VM, Zhilinskaya NV Microencapsulated (liposomal) forms of micronutrients: preservation and effectiveness for deficiency correction. Nutrition issues. 2025; 94(2):39–50. (In Russ).
9. Keller B. C. Liposomes in nutrition. Trends in food science & technology. 2001;12(1):25-31. (in Engl).
10. Calder PC. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. Intensive care medicine. 2010; 36(5): 735-749. (in Engl).
11. Rytchenkova VY, Rytchenkov SV, Stepanova EF, et al. Development of the composition and characteristics of a gel with L-arginine with wound-healing action. Russian Journal of Biotherapeutics. 2025;24(2):66-72. (In Russ). https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-66-72.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-80-84
УДК 614.27.007
© Коллектив авторов, 2026

А.В. Хованов[1,2], Л.В. Терехова[1], Е.И. Грибкова[3,4], Т.П. Лагуткина[3], К.В. Камышева[4]

# АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННЫХ ИСТОЧНИКОВ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

*[1]ООО ТНК «СИЛМА», г. Москва*
*[2]Московский медицинский университет «Реавиз», г. Москва*
*[3]ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва*
*[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва*

**Резюме**
*Цель.* Провести анализ информации, представленной на сайте производителей, способствующей рациональному применению лекарственных препаратов потребителем.
*Материал и методы*. В работе были использованы: контент-анализ, анкетирование, метод бальной оценки, статистический (метод ранговой корреляции Спирмэна), графический анализ. Анкетирование проводилось на платформе Google Forms. Респондентами выступили аптечные работники (98 сотрудников) и конечные потребители (292 человека). Исследование было разделено на три практических блока. Первый блок: проведен социологический опрос фармацевтических работников для изучения их предпочтений при выборе информационного носителя, для получения информации о лекарственных препаратах (ЛП). Далее был проведен анализ полезности информационных источников, используемых конечными потребителями. В заключении был проведен анализ представленной информации о лекарственных препаратах (ЛП) на сайтах производителей.
*Результаты.* Были определены «наиболее удобные» и «наиболее подходящими, с точки зрения усвоения информации» информационные источники, используемые сотрудниками аптечных организаций в профессиональной деятельности. Лидерами среди информационных носителей стали цифровые платформы, в том числе веб-сайты фармацевтических производителей. На втором этапе исследования конечные потребители определили наиболее полезные информационные источники при помощи метода бальной оценки, которыми стали сайты производителей. На заключительном этапе исследования были проанализированы сайты 5 крупнейших активных фармацевтических компаний на надлежащие представление информации о ЛП. Был выявлен только один сайт с некорректным предоставлением информации о ЛП.
*Заключение.* Надлежащие представление информации о ЛП на сайте производителя улучшает уровень рационального использования ЛП, а также повышает доверие к производителям российского фармацевтического рынка.
***Ключевые слова:*** сайт фармацевтического производителя, информация, лекарственный препарат, полезность информации.

A.V. Khovanov, L.V. Terekhova, E.I. Gribkova, T.P. Lagutkina, K.V. Kamysheva

# ANALYSIS OF INFORMATION SOURCES PROVIDED BY THE MANUFACTURER ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

**Abstract**
*The aim of the study* was to analyze information presented on manufacturers' websites that promotes rational use of medications by consumers.
*Material and methods.* The following methods were used: content analysis, comparative analysis, graphical analysis, scoring, statistical analysis (Spearman's rank correlation method), and sociological analysis (surveys). The survey was conducted on the Google Forms platform. Respondents included 98 pharmacy workers and 292 end users. The study consisted of three main stages. In the first stage, we conducted a sociological survey of pharmacists to study their preferences when choosing an information source for obtaining information about medications. The next stage focused on analyzing the usefulness of information sources used by end users. The final stage involved analyzing the information about medications presented on manufacturers' websites.
*Results.* The study identified the "most convenient" and "most suitable in terms of information assimilation" information sources used by pharmacy staff in their professional activities. Digital platforms, including pharmaceutical manufacturer websites, emerged as the most popular information sources. In the second stage of the study, end consumers identified the most useful information sources using a scoring method, with manufacturer websites being the most useful. In the final stage of the study, the websites of the five largest active pharmaceutical companies were analyzed for proper presentation of drug information. Only one website was identified with inaccurate drug information.
*Conclusion.* Proper presentation of drug information on the manufacturer's website improves rational drug use and increases trust in manufacturers in the Russian pharmaceutical market.
***Keywords:*** pharmaceutical manufacturer's website, information, drug, usefulness of information.

## Введение

В настоящее время на российском рынке одной из основных задач, обозначенной государством, является импортозамещение, в том числе и для фармацевтической промышленности. Производители лекарственных средств являются основными в цепочке субъектов фармацевтического рынка, которые влияют на данный процесс. Государственные органы разрабатывают новые нормативные акты, которые также позволяют оптимизировать данный процесс [1].

В рамках рационального использования лекарственных средств всеми участникам фармацевтического рынка необходимо обеспечить надлежащую цепочку информационного взаимодействия. В связи с тем, что производитель является единственным участникам, который имеет полный и достоверный объем информации о производимых лекар-

ственных средствах, его основная задача провести информацию о ЛП по цепочке участников фармацевтического рынка без искажений и в надлежащем объеме [5]. Для этого производители имеют в своем распоряжении большой ассортимент информационных носителей, которые могут быть направлены как на специалистов, так и на конечных потребителей аптечных организаций. В связи с этим при выборе информационного носителя производитель должен определить цель информационного сообщения, кому оно направлено, объем информации о ЛП [4].

Цель исследования – провести анализ информации, представленной на сайтах производителей, способствующей рациональному применению лекарственных препаратов.

**Материал и методы**

В работе были использованы: контент-анализ, анкетирование, метод балльной оценки, статистический (метод ранговой корреляции Спирмэна), графический анализ. Анкетирование проводилось на платформе Google Forms. Респондентами выступили аптечные работники (98 сотрудников) и конечные потребители (292 человека). Исследование было разделено на три практических блока. Первый блок: проведен социологический опрос фармацевтических работников для изучения их предпочтений при выборе информационного носителя, для получения информации о лекарственных препаратах (ЛП). Далее был проведен анализ полезности информационных источников, используемых конечными потребителями. В заключение проведен анализ представленной информации о лекарственных препаратах (ЛП) на сайтах производителей.

Была проведена выборка респондентов по методу случайной неперекрывающейся выборки. Необходимое количество единиц в выбранном наборе рассчитывается по формуле бесповоротного случайного отбора (1).

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2 \times N}{\Delta^2 \times N + t \times \sigma^2} \quad (1)$$

где, n – минимальный размер выборочной совокупности;

N – объем генеральной совокупности;

t – коэффициент достоверности Стьюдента (при вероятности доверия 95%);

σ – стандартное отклонение;

Δ – допустимая ошибка.

Расчетное число опрошенных получилось не менее 96 единиц наблюдения. Общее количество опрошенных составило 98 человек в опросе фармацевтических работников.

Респонденты были распределены по социально-демографическим характеристикам (возраст, образование, стаж работы).

Далее при помощи разработанной оригинальной анкеты был проведен опрос конечных потребителей аптечных организаций, которые пользуются различными информационными источниками при выборе лекарственного препарата. Данная группа респондентов определяла полезность обозначенных информационных источников по разработанным нами критериями: достоверность, полнота информации, точность, актуальность, формат представленной информации, ясность и доступность, авторитетность источника, объективность. Для данной категории респондентов также была рассчитана репрезентативная выборка по формуле (1). Всего было опрошено 292 респондента, которые были разделены по социально-демографическим характеристикам, по которым нами был составлен контур потребителя для данного исследования (рис. 1).




Рис. 1. Контур потребителей – респондентов исследования

На следующем этапе исследования с помощью базы данных IQVIA была составлена база данных фармацевтических компаний, зарегистрированных на российском рынке. На момент исследования нами было выявлено 875 компаний. Затем были определены ТОП-5 крупнейших фармацевтических компаний, чьи потребительские сайты затем были проанализированы. Критерием выбора компаний стал объем продаж в упаковках. В качестве материалов для составления базы данных нами были использованы база данных IQVIA, а также интернет-сайты фармацевтических компаний. База данных состояла из следующих показателей:

- Наименование фармацевтической компании.
- URL сайта.
- Страна происхождения.
- Целевая аудитория и др.

На заключительном этапе проведенного исследования были выделены ТОП-5 крупнейших фармацевтических компаний на российском рынке по продажам в упаковках за

один квартал для сравнительного анализа веб-сайтов. Для анализа были выбраны крупнейшие фармацевтические компании по продажам в упаковках. Было выбрано 4 российские компании и одна иностранная (немецкая). Данные компании обозначены «А», «Б», «В», «Г» и «Х» (немецкая компания).

**Результаты и обсуждение**

На первом этапе исследования проведён опрос сотрудников аптечных организаций. При выявлении способов получения информации о ЛП респонденты считают наиболее удобными и наиболее подходящими с точки зрения усвоения информации цифровые платформы (в том числе веб-сайты фармацевтических производителей), которые лидируют по обоим параметрам (табл. 1).

Таблица 1

Результаты опроса аптечных работников по выбору информационных источников

| Информационный источник | Удобство получения информации (%) | Усвоение материала (%) |
|---|---|---|
| Медицинские представители | 17 | 11 |
| Научная литература | 7 | 4 |
| Конференции | 9 | 9 |
| Цифровые платформы | 67 | 76 |

Также на данном этапе мы рассмотрели частоту использования различных информационных каналов о ЛП сотрудниками аптечных организаций. По результатам опроса, более трети (34,3%) сотрудников аптечных организаций используют цифровые платформы несколько раз в неделю, 31,3% – несколько раз в месяц, 21,9% – ежедневно и только 12,9% редко используют цифровые платформы для получения информации о ЛП. Другой информационный ресурс – информационные листовки – 37,5% опрошенных сотрудников используют редко, 28,1% – иногда, 21,9% – часто, 6,2% – всегда и 6,2% – никогда.

В качестве следующей группы респондентов мы определили конечных потребителей аптечных организаций, опрос которых проходил на втором этапе исследования. Основным направлением данного опроса было определить информационные источники, которыми они пользуются, и насколько полезна для них информация о ЛП, представленная в различных источниках информации. Проведенный опрос показал, что конечные потребители отдают предпочтение сайтам производителей (табл. 2).

Таблица 2

Оценка информационных источников конечными потребителями

| Критерий оценки | Сайт производителя | Информация ГРЛС | Интернет-ресурсы | Листок вкладыш | Реклама в СМИ |
|---|---|---|---|---|---|
| Достоверность | 1 | 1 | 0,8 | 1 | 0,7 |
| Полнота информации | 1 | 1 | 0,6 | 1 | 0,4 |
| Точность | 1 | 1 | 0,8 | 1 | 0,3 |
| Актуальность | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Формат представленной информации | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0,8 |
| Ясность и доступность | 0,7 | 0,6 | 1 | 0,6 | 1 |
| Авторитетность источника | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,7 |
| Объективность | 1 | 1 | 0,6 | 1 | 0,5 |
| Общий балл | 7,7 | 7,1 | 6,8 | 7,2 | 5,4 |

Анализ полученных результатов показал, что для конечных потребителей наиболее полезным информационным источником является сайт фармацевтических производителей. Данный информационный источник является и достоверным, и устраивает потребителей по полноте информации, а также обладает удобным форматом предоставленной информации, что отличает его от официального справочника ГРЛС. Также ясность и доступность представленной информации получили больший средний балл, чем справочник ГРЛС.

В связи с тем, что наиболее предпочтительными для сотрудников аптек являются веб-сайты производителей, а конечные потребители оценили сайты производителей практически на максимум в рамках балльной оценки, нами был проведен критический анализ представленной информации на сайтах производителей.

С помощью базы данных IQVIA нами были определены производители с активной деятельностью на российском фармацевтическом рынке (объем продаж в упаковках должен был быть более 10 000 за анализируемый период). Нами были определены 5 наиболее активных фармацевтических компаний, сайты которых и были подвергнуты анализу [2].

Далее мы проанализировали веб-сайт каждой из ТОП-5 фармацевтических компаний на наличие нарушений российского законодательства в содержании представленной информации. Результаты анализа показали, что на веб-сайте только одной компании из ТОП-5 было обнаружено нарушение: на сайте компании «Г» был представлен текст, свидетельствующий о том, что инъекционные препараты в полимерных контейнерах, которые производятся по особой технологии, обеспечивают безопасность и удобство применения,

а также о том, что вскрытие ампулы травмобезопасно и исключает попадание в раствор механических включений.

Приведем пример цитаты с веб-сайта фармпроизводителя «Г»: «Полимер, используемый для производства контейнеров буфус, химически инертен и не изменяет физико-химических свойств лекарственных препаратов, а значит, безопасен». Наличие подобных формулировок с гарантией безопасности ЛП запрещено, согласно ФЗ от 13.03.2006 N 38-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «О рекламе», пункт 1.8 [3]. Проведенный анализ нарушений на веб-сайтах крупнейших фармацевтических компаний на российском рынке говорит о том, что эти компании в целом довольно тщательно подходят к размещению рекламного контента на своих сайтах.

На каждом сайте присутствуют раздел качества и раздел «безопасность препаратов» для сообщения о нежелательных явлениях. Также на каждом из проанализированных сайтов, за исключением сайта «В», присутствует каталог ЛП с разделением на безрецептурные препараты для потребителей и рецептурные для медицинских и фармацевтических работников. При этом на сайте «В» данное разделение отсутствует, и для покупателей также доступен каталог рецептурных лекарственных препаратов (табл. 3).

Таблица 3

Анализ веб-сайтов фармацевтических производителей

| Производитель | Страна происхождения | Целевая аудитория | Наличие обнаруженных нарушений в содержании веб-сайтов |
|---|---|---|---|
| А | РФ | Потребители и медицинские работники | Нарушений не обнаружено |
| Б | РФ | Потребители, фармацевтические и медицинские работники | Нарушений не обнаружено |
| В | РФ | Потребители, фармацевтические и медицинские работники | Нарушений не обнаружено |
| Г | РФ | Потребители | Нарушение ФЗ от 13.03.2006 N 38-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «О рекламе» 1.8. Реклама лекарственных средств не должна гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий [3] |
| Х | Германия | Потребители, фармацевтические и медицинские работники | Нарушений не обнаружено |

**Заключение.** В результате проведенного исследования были определены информационные источники-лидеры для сотрудников аптечных сетей, в том числе веб-сайты фармацевтических производителей, которыми достаточно часто пользуются аптечные работники. Также в рамках исследования было выявлено, что конечные потребители используют сайты фармацевтических производителей для получения достоверной информации о ЛП. Сравнительный анализ используемых информационных источников по предложенным нами критериям подтвердил выбор потребителей и по формату предоставления информации превзошел Государственный реестр лекарственных средств. Третий блок проведенного исследования был направлен на анализ информации, размещённой на сайтах компаний-производителей. В результате, только на одном сайте была размещена некорректная информация, согласно требованиям Федерального закона «О рекламе». Таким образом, можно констатировать, что размещённая информация на сайтах производителей, способствует рациональному применению ЛП, особенно в рамках ответственного самолечения, но при этом фармацевтическим производителям при оформлении своих сайтов важно придерживаться требований российского законодательства.

***Сведения об авторах статьи:***

**Хованов Александр Валерьевич –** к.м.н, доцент кафедры внутренних болезней Московского медицинского университета «Реавиз», начальник отдела маркетинга ООО «ТНК СИЛМА». Адрес: 115573, г. Москва, ул. Шипиловская, 50, к.1, стр. 2. E-mail: hovanov@enterosgel.ru.

**Терехова Людмила Валериевна –** руководитель аптечного сектора ООО «ТНК СИЛМА». Адрес: 115573, г. Москва, ул. Шипиловская, 50, корп.1, стр. 2. E-mail: luvate@mail.ru.

**Грибкова Елена Ивановна** – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, доцент кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр., 27/1. E-mail: lenaimk@yandex.ru.

**Лагуткина Татьяна Петровна –** д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: lagutkina-tp@rudn.ru.

**Камышева Ксения Вячеславовна –** студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 27/1. E-mail: kamyshewa.xenya@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61. [Электронный ресурс]. – URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=503765&ysclid=ml4vxhfrqw644793323 (дата обращения 03.05.2025)
2. Иванова, А. Требования к содержанию интернет-сайтов фармацевтических компаний / А. Иванова, Р. Шабров // Brace Law Firm. – 2021. [Электронный ресурс] URL:https://brace-lf.com/informaciya/farmatsevticheskoe-i-meditsinskoe-pravo/trebovaniya-k-soderzhaniyu-internet-sajtov-farmatsevticheskikh-kompanij (дата обращения 06.05.2025)
3. Федеральный закон «О рекламе» от 13.03.2006 N 38 [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968ю. (дата обращения 21.04.2025)
4. Нефедов, И.О. Безопасность жизнедеятельности человека и рациональное и безопасное применение лекарственных средств / И.О. Нефедов [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье – 2020. – №2 (44) – С. 175–180.
5. Егиазарян, Е.А. Роль фармацевтических компаний в системе фармаконадзора/ Е.А. Егиазарян, И.В. Косова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, №8. – [Электронный ресурс] https://cyberleninka.ru/article/n/rol-farmatsevticheskih-kompaniy-v-sisteme-farmakonadzora/viewer (дата обращения 21.04.2025)


## REFERENCES


1. Federal'nyi zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» ot 12.04.2010 N 61. (*Federal Law "On the circulation of medicines" dated 12.04.2010 N 61*) [Electronic resource] URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=503765 &ysclid=ml4vxhfrqw644793323 (accessed 05/03/2025). (in Russ.)
2. Ivanova, A., Shabrov, R. Trebovaniya k soderzhaniyu internet-saitov farmatsevticheskikh kompanii (*Requirements for the content of pharmaceutical companies' websites*). Brace Law Firm. 2021. [Electronic resource] URL:https://brace-lf.com/informaciya/ farmatsevticheskoe-i-meditsinskoe-pravo/trebovaniya-k-soderzhaniyu-internet-sajtov-farmatsevticheskikh-kompanij (accessed 05/06/2025). (in Russ.)
3. Federal'nyi zakon "O reklame" ot 13.03.2006 N 38. (*Federal Law "On Advertising" dated 13.03.2006 N 38*) [Electronic resource]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968ю. (accessed 04/21/2025) (in Russ.)
4. Nefedov, I.Yu., Nefedova, I.Yu., Salimgareeva, E.M., Chibrikova, N.V., Sycheva, Z.O., Myazina, A.O., Sharavatova, A.V., Samorukova, A.S. Life safety and rational and safe use of medicines. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2020;(2):175-181. (In Russ.)
5. Egiazaryan, E.A. Rol' farmatsevticheskikh kompanii v sisteme farmakonadzora/ E.A. Egiazaryan, I.V. Kosova // Medikо-farmatsevticheskii zhurnal «Pul's». 2023;(25); №8. [Elektronnyi resurs] https://cyberleninka.ru/article/n/rol-farmatsevticheskih-kompaniy-v-sisteme-farmakonadzora/viewer (In Russ.)

# КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-85-90
УДК 616.13/.14-005.4-089
© Коллектив авторов, 2026

Т.Х. Темерезов, М.Б. Темрезов, Р.А. Динаев

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИБРИДНЫХ, ОТКРЫТЫХ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-БЕРЦОВОГО СЕГМЕНТА

*ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», г. Черкесск*

**Резюме**

Критическая ишемия нижних конечностей при многоуровневом поражении артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента представляет сложную проблему, а выбор оптимального метода реваскуляризации остается дискуссионным.

*Цель.* Сравнить ближайшие и отдаленные результаты открытых, эндоваскулярных и гибридных методов реваскуляризации у пациентов с КИНК.

*Материал и методы.* Проведен ретроспективный анализ 208 пациентов с КИНК (III-IV ст. по Фонтейну–Покровскому). Пациенты были разделены на 3 группы: I группа (n=86) – открытые реконструкции (шунтирования), II группа (n=72) – эндоваскулярные вмешательства (ангиопластика / стентирование), III группа (n=50) – гибридные операции. Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам. Оценивались проходимость зоны реконструкции, сохранность конечности, частота рецидивов КИНК и летальность.

*Результаты.* В ближайшем послеоперационном периоде (30 дней) проходимость в зоне реконструкции была максимальной в группе гибридных операций – 90,01% (открытые – 88,20%, эндоваскулярные – 80,30%; p=0,042). Частота ампутаций была минимальной в III группе – 4,00% (I – 5,81%, II – 9,09%). В отдаленном периоде (3 года) гибридные вмешательства достоверно превзошли другие методы по первичной проходимости (75,0 против 63,3% и 41,3%; p=0,003) и показали наименьшую частоту рецидивов КИНК (16,7 против 36,6% и 58,7%; p<0,001).

*Заключение.* Гибридные реваскуляризирующие вмешательства демонстрируют значительные преимущества перед изолированными открытыми и эндоваскулярными методами у пациентов с КИНК и многоуровневым поражением артерий, обеспечивая лучшую проходимость и более высокий процент сохранения конечности как в ближайшие, так и в отдаленные сроки. Гибридный подход следует рассматривать как метод выбора у данной категории больных.

***Ключевые слова:*** критическая ишемия нижних конечностей, гибридная хирургия, эндоваскулярные вмешательства, открытые реконструкции, реваскуляризация, многоуровневое поражение артерий.

T.Kh. Temerezov, M.B. Temrezov, R.A. Dinaev

## COMPARATIVE EFFICACY OF HYBRID, OPEN, AND ENDOVASCULAR METHODS OF REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AND FEMOROPOPLITEAL-TIBIAL ARTERY DISEASE

**Abstract**

Critical limb ischemia (CLI) in patients with multilevel artery disease of the femoropopliteal-tibial segment presents a complex challenge, and the choice of the optimal revascularization method remains debatable.

*Aim.* To compare the short-term and long-term outcomes of open, endovascular, and hybrid revascularization methods in patients with CLI.

*Material and methods.* A retrospective analysis of 208 patients with CLI (Fontaine-Pokrovsky stage III-IV) was conducted. The patients were divided into 3 groups: Group I (n=86) underwent open reconstructions (bypass grafts), Group II (n=72) underwent endovascular interventions (angioplasty/stenting), and Group III (n=50) underwent hybrid operations. The groups were comparable in terms of baseline demographic and clinical parameters. We assessed patency of the reconstructed area, limb salvage rate, recurrence of CLI, and mortality.

*Results.* In the short-term postoperative period (30 days), the patency rate in the reconstructed area was highest in the hybrid group at 90.01% (open – 88.20%, endovascular – 80.30%; p=0.042). The amputation rate was lowest in Group III – 4.00% (I – 5.81%, II – 9.09%). In the long-term period (3 years), hybrid interventions significantly outperformed the other methods in terms of primary patency (75.0% vs. 63.3% and 41.3%; p=0.003) and showed the lowest rate of CLI recurrence (16.7% vs. 36.6% and 58.7%; p<0.001).

*Conclusion.* Hybrid revascularization interventions demonstrate significant advantages over isolated open and endovascular methods in patients with CLI and multilevel artery disease, providing better patency and a higher limb salvage rate both in the short-term and long-term periods. The hybrid approach should be considered the method of choice for this category of patients.

***Keywords:*** critical limb ischemia, hybrid surgery, endovascular interventions, open reconstructions, revascularization, multilevel artery disease.

### Введение

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является конечной стадией периферических артериальных заболеваний, характеризующаяся высоким риском потери конечности и смертности [1,2]. Особую сложность для лечения представляют пациенты с многоуровневыми окклюзионно-стенотическими поражениями артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Несмотря на развитие сосудистой хирургии, универсальный алгоритм выбора метода реваскуляризации для таких больных до сих пор не выработан [3,4].

В арсенале ангиохирургов сегодня присутствуют три принципиальных подхода: тра-

диционные открытые реконструкции (шунтирования), малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства и гибридные технологии, комбинирующие элементы первых двух [5]. Сторонники открытых операций указывают на их надежность и хорошую долговременную проходимость, в то время как приверженцы эндоваскулярных методов подчеркивают их малую травматичность [6,7]. Гибридная хирургия, потенциально сочетающая преимущества обоих подходов, активно внедряется в практику, однако данные о ее сравнительной эффективности остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [8].

Цель исследования – провести сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов открытых, эндоваскулярных и гибридных методов реваскуляризации у пациентов с КИНК на фоне поражения бедренно-подколенно-берцового сегмента.

**Материал и методы**

*Дизайн исследования.* Одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование.

*Критерии включения и характеристика пациентов.* В исследование включены 208 пациентов с КИНК (III–IV ст. по Фонтейну–Покровскому), проходивших лечение в период с ноября 2019 по сентябрь 2024 год. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от примененного метода реваскуляризации. Группа I (n=86): открытые реконструктивные операции (бедренно-подколенное и бедренно-берцовое шунтирование аутовеной). Группа II (n=72): эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика, стентирование). Группа III (n=50): гибридные операции (комбинация открытого шунтирования или эндартерэктомии с эндоваскулярной ангиопластикой/стентированием другого сегмента).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии ишемии, частоте сопутствующей патологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабета (СД), и характеру поражения артериального русла (p>0,05).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее ультразвуковое дуплексное сканирование, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием и/или рентгеноконтрастную ангиографию. Выбор метода реваскуляризации осуществлялся на основе характеристик поражения по классификации TASC II.

**Методы хирургического лечения КИНК.** *Открытые реконструктивные операции.* Выполнялись под комбинированной спинальной анестезией. В качестве шунтирующего материала использовалась аутологичная большая подкожная вена. Формировались дистальные анастомозы с подколенной артерией или артериями голени, проксимальные – с общей бедренной артерией. При обширных некрозах выполнялась радикальная некрэктомия или малая ампутация.

*Эндоваскулярные вмешательства* проводились в ангиографической операционной под местной анестезией. При фокальных стенозах применялась интралюминальная ангиопластика, при протяженных окклюзиях – методика субинтимальной ангиопластики. Стентирование выполнялось при неудовлетворительном результате ангиопластики (остаточный стеноз >30%, диссекция). Для артерий голени предпочтение отдавалось баллонам с лекарственным покрытием.

*Гибридные операции* включали два подхода. Одномоментный (74% случаев): открытый и эндоваскулярный этапы выполнялись в рамках одной операционной сессии. Например, открытая эндартерэктомия из общей бедренной артерии с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием поверхностной бедренной артерии через установленный в культю артерии интродьюсер. Двухэтапный (26% случаев): с интервалом 2–14 суток, что позволяло снизить операционную травму у коморбидных пациентов.

Оценочные критерии и статистический анализ включал определение ближайших и отдаленных результатов. В ближайший период (30 дней) определяли первичную проходимость, сохранность конечности, рецидив КИНК и летальность. В период отдаленных результатов (3 года) определяли первичную проходимость, частоту рецидивов КИНК, частоту ампутаций, летальность.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R 4.3.1 и GraphPad Prism 10. Для сравнения групп применялись критерии $\chi^2$, Фишера, критерий Стьюдента, непараметрические критерии. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты**

Ближайшие результаты представлены в табл. 1. В течение 30 дней после операции наилучший показатель первичной проходимости был зафиксирован в группе гибридных операций – 90,01%, что было статистически значимо выше, чем в группе эндоваскулярных вмешательств (80,30%; p=0,042). Данный показатель в группе открытых операций соста-

вил 88,20%. Частота рецидива КИНК была минимальной в III группе (6,00%), а необходимость в высокой ампутации – в 2 раза ниже, чем в группе открытых операций (4,00% в группе I и 9,09% в группе II). Летальность между группами значимо не различалась.

Таблица 1

Ближайшие результаты лечения (30 дней)

| Показатель | Группа I (n=86) | Группа II (n=72) | Группа III (n=50) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Проходимость, % | 88,20 | 80,30 | 90,01 | 0,042 |
| Рецидив КИНК, % | 10,46 | 8,33 | 6,00 | 0,512 |
| Ампутация, % | 5,81 | 9,09 | 4,00 | 0,278 |
| Летальность, % | 6,97 | 5,20 | 4,00 | 0,691 |

Отдаленные результаты представлены в табл. 2. Анализ через 3 года наблюдения продемонстрировал убедительные преимущества гибридной технологии. Первичная проходимость в III группе (75,0%) достоверно превосходила показатели как I (63,3%), так и II группы (41,3%; p=0,003). Частота рецидивов КИНК в группе гибридных операций была в 3,5 раза ниже, чем в группе эндоваскулярных вмешательств (16,7% vs 58,7%; p<0,001). Показатель сохранности конечности также был максимальным в III группе.

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения (3 года)

| Показатель | Группа I (n=60) | Группа II (n=46) | Группа III (n=40) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Проходимость, % | 63,30 | 41,30 | 75,00 | 0,003 |
| Рецидив КИНК, % | 36,60 | 58,70 | 16,70 | <0,001 |
| Ампутация, % | 20,00 | 13,00 | 10,00 | <0,001 |
| Летальность, % | 6,67 | 4,35 | 2,50 | 0,412 |

**Клинический пример 1. Открытая реконструктивная операция.**

Пациент К., 74 года. Поступил с жалобами на боли в покое в левой нижней конечности и некроз I пальца стопы. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) слева составил 0,45. По данным ангиографии: стеноз общей бедренной артерии (ОБА), окклюзия поверхностной бедренной артерии (ПБА) (рис. 1– 2).



Рис. 1. Стеноз ОБА



Рис. 2. Окклюзия ПБА

Выполнена открытая эндартерэктомия из ОБА и глубокой артерии бедра с последующим бедренно-подколенным шунтированием in situ аутовеной (рис. 3–5).

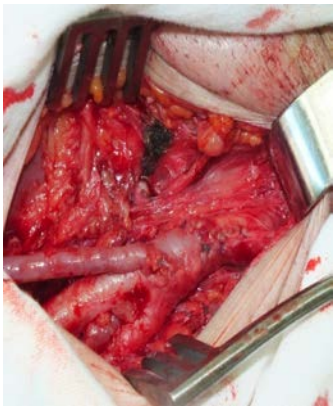


Рис. 3. Проксимальный анастомоз



Рис. 4. Вальвулотом

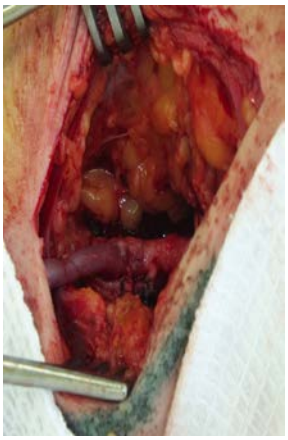


Рис. 5. Дистальный анастомоз

В результате проведенного лечения боли покоя купированы, дистанция безболевой ходьбы увеличилась до 500 м, язва на стопе зажила на 18-е сутки.

**Клинический пример 2. Эндоваскулярное вмешательство.**

Пациент Б., 1951 г.р. Жалобы: на боль в правой н/к в покое, некрозы 1, 2, 3 пальцев, незаживающую язву тыльной поверхности стопы. По данным ангиографии и УЗДС (ультразвуковое дуплексное сканирование): стенозы ПкА (подколенной артерии), окклюзия правой ЗББА (задней большеберцовой артерии), субокклюзия ПББА (передней большеберцовой артерии) (рис. 6)



Рис. 6. Стеноз ПкА, окклюзия ЗББА, субокклюзия ПББА

Выполнены балонная ангиопластика (БА) и стентирование ПкА и балонная ангиопластика ПББА справа (рис. 7).

На следующие сутки выполнены некрэктомия и ампутация 1, 2, 3 пальцев правой стопы (рис. 8).



Рис. 7. Балонная ангиопластика и стентирование ПкА, БА ПББА



Рис. 8. Ампутация 1, 2, 3 пальцев

В результате проведенного лечения достигнуты хорошая ангиографическая проходимость и заживление культи после экзартикуляции пальцев, регресс ишемии.

**Клинический пример 3. Гибридная операция.**

Пациент Г., 77 лет. В анамнезе – стентирование ПБА 2 года назад. Поступил с рецидивом КИНК (боли в покое, дистанция ходьбы 30 м). ЛПИ – 0,35. По результатам ангиографии выявлены рестеноз в стентированном сегменте ПБА, стеноз устья глубокой артерии бедра. Выполнено одномоментное гибридное вмешательство: открытая эндартерэктомия (ЭАЭ) из ОБА и устья глубокой артерии бедра (рис. 9,10).

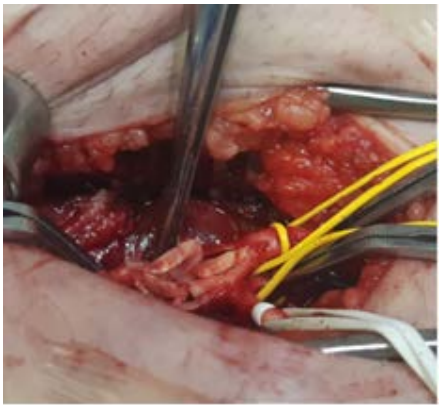


Рис. 9. Общая бедренная артерия

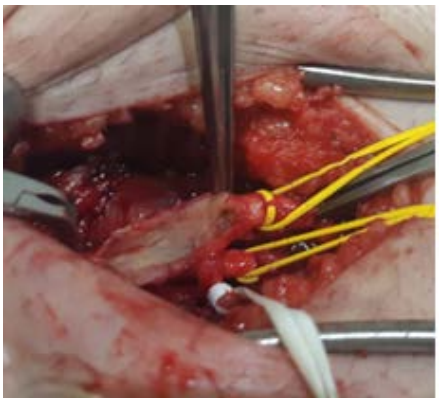


Рис. 10. Эндартерэктомия из ОБА

Через установленный в ОБА интродьюсер выполнены баллонная ангиопластика и повторное стентирование ПБА стентом CID 7,0×120 мм (рис. 11).

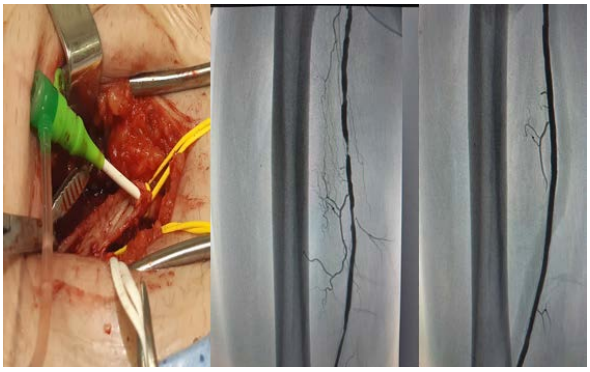


Рис. 11. Ангиопластика и стентирование ПБА

В результате проведенного лечения достигнуто полное купирование боли покоя, увеличение дистанции безболевой ходьбы до 1 км через 3 месяца.

**Обсуждение**

Проведенное исследование показало, что все три метода реваскуляризации являются клинически приемлемыми, однако гибридный подход обеспечивает статистически значимое превосходство в отдаленном периоде.

Полученные нами данные согласуются с работами, в которых подчеркивается целесообразность комбинированных методов при многоуровневых поражениях [8, 9]. Преимущество гибридных операций, по-видимому, заключается в синергетическом эффекте: открытый этап позволяет радикально и надолго восстановить кровоток по одному сегменту (например, выполнив шунтирование), а эндоваскулярный – малоинвазивно корректировать стенозирующие поражения в других, часто дистальных, сегментах, что в совокупности обеспечивает максимально полную реваскуляризацию конечности.

Важно отметить, что в группе эндоваскулярных вмешательств, несмотря на высокую частоту рецидивов, показатель ампутаций был относительно низким. Это можно объяснить возможностью многократных повторных вмешательств, что характерно для эндоваскулярной стратегии [7]. Однако такая тактика ведет к увеличению числа процедур на одного пациента.

Одним из ключевых вопросов при планировании гибридной операции является выбор между одномоментной и двухэтапной тактикой. В нашем исследовании одномоментные вмешательства, как в примере с пациентом Г., были сопряжены с более высокой нагрузкой на пациента, в то время как двухэтапный подход позволял снизить риски у коморбидных больных.

Ограничения исследования включают его ретроспективный дизайн, что могло повлиять на распределение пациентов по группам, хотя статистический анализ и подтвердил их сопоставимость.

**Выводы**

Гибридные реваскуляризирующие вмешательства являются высокоэффективным методом лечения КИНК при многоуровневом поражении бедренно-подколен-но-берцового сегмента, демонстрируя лучшие показатели проходимости и сохранности конечности как в ближайшие, так и в отдаленные сроки по сравнению с изолированными открытыми и эндоваскулярными методами.

Гибридный подход следует рассматривать в качестве метода выбора у пациентов с КИНК и сочетанными поражениями артерий, соответствующими показаниям для комбинированной коррекции.

Выбор между одномоментной и двухэтапной гибридной операцией должен основываться на индивидуальной оценке периоперационного риска пациента.

***Сведения об авторах статьи:***

**Темерезов Таулан Хасанович** – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СевКавГА. Адрес: 369000, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1. E-mail: temreztau@gmail.com.

**Темрезов Марат Бориспиевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СевКавГА. Адрес: 369000, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1. E-mail: mtemrezov@inbox.ru.

**Динаев Рамазан Алиевич** – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СевКавГА. Адрес: 369000, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1. E-mail: Real.ramazan@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / Norgren L. [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. S5-S67.
2. Покровский, А.В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингвинальное поражение / А.В. Покровский, Ю.И. Казаков, И.Б. Лукин. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. – 300 с.
3. Бокерия, Л.А. Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей – пути решения (состояние проблемы) / Л.А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. – 2011. – № 1. – С. 5-9.
4. Гавриленко, А.В. Сравнение результатов эндоваскулярных вмешательств и шунтирующих операций у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (обзор литературы) / А.В. Гавриленко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 154-162.
5. Bradbury, A.W. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy / A.W. Bradbury [et al.] // The Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1154-1162.

6. Затевахин, И.И. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций в коррекции окклюзионно-стенотических поражений артерий бедренно-подколенного сегмента / И.И. Затевахин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 59-62.
7. Aboyans, V. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 763-816.
8. Chang, R.W. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease / [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 419-426.
9. Фаталиев, Г.Б. Гибридные операции в лечении пациентов с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей / Г.Б. Фаталиев, В.С. Аракелян, А.А. Шубин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 173-179.

## REFERENCES

1. Norgren, L., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of Vascular Surgery. 2007;45(1):S5–S67.
2. Pokrovskiy, A.V., Kazakov, Yu.I., Lukin, I.B. Critical ischemia of the lower limbs. Infrainguinal lesion. Tver: Triada Publishing House; 2018. 300 p.
3. Bokeriya, L.A., et al. Current problems of surgical treatment in patients with critical lower limb ischemia – pathways to solution (state of the problem). Annaly khirurgii. 2011;(1):5–9.
4. Gavrilenko, A.V. Comparison of endovascular interventions and bypass surgeries in patients with chronic lower limb ischemia (literature review). Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2022;28(1):154–162.
5. Bradbury, A.W., et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. The Lancet. 2010;376:1154–1162.
6. Zatevakhin, I.I., et al. Long-term outcomes of open versus endovascular procedures for occlusive-stenotic lesions of the femoropopliteal segment. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2011;17(3):59–62.
7. Aboyans, V., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018;39(9):763–816.
8. Chang, R.W., et al. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. Journal of Vascular Surgery. 2018;68(2):419–426.
9. Fataliev, G.B., Arakelyan, V.S., Shubin, A.A. Hybrid procedures in the treatment of patients with multilevel lower limb arterial disease. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2021;27(3):173–179.

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-91-98
УДК 616.12-008:616-053.9:611.018.4
© Коллектив авторов, 2026

С.В. Чирков[1], С.В. Шкодкин[1,2], В.Ю. Нечипоренко[1], К.С. Шкодкин[1], Е.Г. Пономарев[1]

## ТЕСТОСТЕРОН И РИСК СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН

*[1]ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*
*[2]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород*

**Резюме**
Возрастной гипогонадизм (ВГ) у мужчин – это актуальная медико-социальная проблема на фоне старения населения. Несмотря на доказанные преимущества заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в улучшении метаболического профиля и качества жизни, его влияние на кардиоваскулярные риски остается предметом научных дискуссий.
*Цель*. Систематический анализ литературы о связи уровней тестостерона (Т), клинических проявлений ВГ и рисков сердечно-сосудистых заболеваний с оценкой кардиоваскулярной безопасности ЗГТ у пожилых мужчин.
*Материал и методы.* Выполнен систематический поиск в базах MEDLINE, PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY (глубина 25 лет). Включены 184 исследования и мета-анализа (возраст ≥60 лет, данные об уровнях тестостерона (Т) и сердечно-сосудистых исходах). Качество оценено по шкалам RoB 2 и NOS.
*Результаты.* Тестостерон – это независимый предиктор атеросклероза, эректильной дисфункции и метаболического синдрома (МС). Данные подтверждают прямую роль Т в вазодилатации и коррекции реполяризации миокарда. Противоречивость ранних исследований обусловлена методологическими ограничениями: некорректная стратификация, отсутствие контроля целевых уровней Т, недостаточный учет коморбидности. Современные проспективные данные указывают на нейтральное или благоприятное влияние ЗГТ на риск сердечно-сосудистых событий.
*Заключение.* Тестостерон является маркером безопасности сердечно-сосудистой системы у пожилых мужчин ЗГТ при ВГ и не ассоциирован с повышением кардиоваскулярного риска.
***Ключевые слова:*** тестостерон, возрастной гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, пожилые мужчины, заместительная гормональная терапия, сердечно-сосудистый риск.

S.V. Chirkov, S.V. Shkodkin, V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin, E.G. Ponomarev

## TESTOSTERONE AND RISKS OF CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OLDER MEN

**Abstract**
Age-related hypogonadism (ARH) in men is a pressing medical and social problem in the context of an aging population. Despite the proven benefits of hormone replacement therapy (HRT) in improving metabolic health and quality of life, its impact on cardiovascular risks remains a subject of scientific debate.
*Aim*. A systematic analysis of the literature on the relationship between testosterone levels, clinical manifestations of ARH, and CVD risks and the assessment of the cardiovascular safety of HRT in older men.
*Material and methods.* A systematic search of MEDLINE, PubMed, Scopus, Web of Science, and eLIBRARY (25 years of review) was performed. A total of 184 studies and meta-analyses were included (age ≥60 years, data on testosterone (T) levels and cardiovascular outcomes). Quality was assessed using the RoB 2 and NOS scales.
*Results.* Testosterone is an independent predictor of atherosclerosis, erectile dysfunction, and metabolic syndrome. The data confirm a direct role of T in vasodilation and correction of myocardial repolarization. The inconsistency of early studies is due to methodological limitations: inappropriate stratification, lack of control over target T levels, and insufficient consideration of comorbidities. Current prospective data indicate a neutral or beneficial effect of HRT on the risk of cardiovascular events.
*Conclusion.* Testosterone is a marker of cardiovascular safety in elderly men. HRT in ARH is not associated with increased cardiovascular risk.
***Keywords:*** testosterone, age-associated hypogonadism, cardiovascular diseases, elderly men, testosterone replacement therapy, cardiovascular risks.

### Введение

Учитывая среднюю продолжительность жизни мужчин в РФ, возрастной пик заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и возрастной гипогонадизм (ВГ), большинство пациентов к моменту манифестации имеют сопутствующие заболевания, что повышает риски осложнений при медикаментозной терапии ДГПЖ, заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и хирургическом лечении. Практически все препараты для симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) при ДГПЖ имеют побочные эффекты. Несмотря на изученность, развитие побочных реакций снижает комплаентность и часто является причиной отказа от консервативного лечения [1].

У мужчин с ВГ на фоне ЗГТ отмечены повышение либидо, нормализация эрекции, улучшение эмоционального состояния, памяти, жизненной активности, рост мышечной массы на 5%, повышение силы на 45%, плотности костей на 40% при снижении веса и ИМТ [2,3]. Отсутствие эффекта при достигну-

тых целевых уровнях тестостерона (Т) указывает на другие причины симптомов (старение, сопутствующие заболевания) [4].

Заместительная гормональная терапия сопряжена с риском, возможный рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и аденокарциномы простаты, усугубление ночного апноэ, эритроцитоз, венозные тромбозы и тромбоэмболии [5]. Большинство ранних форм аденокарциномы простаты андрогензависимы и клинически не проявляются. Однако эти риски не должны быть абсолютным препятствием для ЗГТ при условии скрининга рака простаты до лечения и тщательного наблюдения [2,5,6].

Цель обзора – систематический анализ литературы о связи уровней Т, клинических проявлений ВГ, рисков ССЗ и оценка кардиоваскулярной безопасности ЗГТ для пожилых мужчин.

**Материал и методы**

Для литературного обзора выполнен систематический поиск в базах MEDLINE/ PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.RU за 25 лет (2000-2025). Дополнительно проведен ручной поиск ссылок; всего выявлено 2117 публикаций.

Включены оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные когортные, поперечные), обзоры и мета-анализы при следующих критериях: участники – мужчины от 60 лет; определялся общий и/или свободный Т; цель – анализ связи Т с ССЗ, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом (МС), остеопорозом, когнитивными нарушениями, общей и сердечно-сосудистой смертностью.

Исключены отдельные случаи ВГ, нерандомизированные ретроспективные исследования, исследования только ЗГТ без фоновых уровней, публикации без четких критериев диагностики ВГ, статьи о терапии при врожденном гипогонадизме или у молодых мужчин, недоступные полнотекстовые и дублирующие публикации.

Качество исследований оценивалось по шкалам Cochrane Risk of Bias Tool и Newcastle-Ottawa Scale. Низкокачественные исследования исключены. Данные извлекались двумя исследователями независимо: автор, год, дизайн, размер когорты, метод определения Т, пороговые значения, конечные точки, длительность наблюдения, статистические показатели (HR, OR, коэффициенты регрессии), p, поправки. В итоговый анализ вошли 184 публикации.

Мета-анализ не проводился из-за гетерогенности дизайна, популяций, критериев и методов. Провели описательно-аналитический анализ с акцентом на согласованность результатов крупных исследований.

**Результаты**

Связь между Т и нежелательными сердечно-сосудистыми событиями (НССС) подтверждается новыми данными. Исследования на животных показали, что Т расширяет коронарные артерии [1,9,10]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования выявили, что Т повышает устойчивость миокарда к ишемии у мужчин с ИБС [6,11-15]. English KM и соавт. (2000) обнаружили, что Т уменьшает ишемию при нагрузке и боль при стенокардии, а также повышает толерантность к нагрузке [15]. Krishnan S. и соавт. (2024) показали увеличение времени до депрессии ST на 1 мм у мужчин с ИБС при изменении Т перед тестом [15]. Эффективны как трансдермальные, так и инъекционные формы.

Молекулярные механизмы вазодилатации Т до конца не ясны [11,12,15]. Kirby M. и соавт. (2024) показали, что интракоронарный Т расширяет коронарные артерии и увеличивает кровоток у мужчин с ИБС через эндотелий-независимый путь [11]. Предполагается, что Т модулирует не-АТФ-чувствительные калиевые, кальций-активируемые калиевые, потенциал-чувствительные калиевые каналы и кальциевые каналы L-типа [16].

Тестостерон участвует в регуляции реполяризации желудочков. Удлинение интервала QT связано с риском аритмий [17,18]. Charbit B. (2009) и van Noord C. (2010) выявили отрицательную корреляцию между уровнем Т и длиной QT у мужчин с Г [19,20]. Charbit B. (2009) обнаружил, что однократная инъекция Т укорачивает QT с пиком через 2 дня и значимыми различиями через 4-6 недель [19].

Обратная корреляция между Т и толщиной интима-медиа сонных артерий (маркер доклинического атеросклероза) показана в ряде исследований [21-23]. Механизм неясен, но предполагается, что адекватный уровень Т снижает риск атеросклероза [12-14].

Заместительная терапия Т может снижать ССЗ через влияние на факторы риска. Калинченко С.Ю. (2010) показала снижение ИМТ у мужчин с МС при инъекциях Т [26]. Corona G. (2011) зафиксировала снижение жировой массы, гликированного гемоглобина и глюкозы натощак [25]. Whitsel E.A. (2001) выявил снижение ЛПВП и ЛПНП при внутримышечном Т, хотя данные Isidori A.M. и Haddad R.M. противоречивы [27-29].

Исследование Basaria S. (2010) было досрочно остановлено из-за роста НССС в группе трансдермального Т. Однако отмечены проблемы дизайна: средний возраст – 74 года, высокая частота хронических заболеваний (диабет, дислипидемия, ожирение, гипертония, ИБС), сложности оценки осложнений и небольшой размер выборки [30]. Мета-анализ Calof O.M. (2005) (19 РКИ) не выявил значимой разницы в частоте НССС между группами. Отмечено увеличение нежелательных явлений со стороны простаты (биопсия, рост ПСА, карцинома, задержка мочи, рост баллов по шкале простатических симптомов IPSS), но по каждому из них не было статистического различия с плацебо. В группе использования Т зафиксированы повышение гематокрита >50% и раздражение кожи [31]. Мета-анализ Haddad R.M. (2007) не выявил значимых различий в НССС [29]. Fernández-Balsells M.M. с соавт. (2010) (51 исследование, >3 месяцев терапии) показали значительное повышение гемоглобина и гематокрита в группе Т, но без различий в смертности, инфаркте миокарда, эндоваскулярных вмешательствах или аритмиях. Не было различий по раку простаты, биопсии, IPSS, ПСА или по другим простатическим нежелательным явлениям [24,32,33].

Метаболический синдром считается одной из главных угроз ССЗ и социально значимой проблемой, связанной с двукратным увеличением риска НССС в течение 5-10 лет. Низкий уровень андрогенов тесно связан с компонентами МС [24,33].

Для изучения взаимосвязи между ВГ, эректильной дисфункцией (ЭД) и кардиоваскулярной патологией необходимо проанализировать механизмы эрекции и патологические процессы при ИБС. Эрекция – это результат согласованного действия эндокринной, нервной и сосудистой систем, а также психологических факторов.

Стимуляция рецепторов в коже, головке пениса, уретре и пещеристых телах преобразуется в нервные импульсы, передающиеся по дорсальному нерву полового члена через срамной нерв к спинальным корешкам S2-S4. Далее импульсы передаются в головной мозг и после обработки в таламусе и сенсорной коре они активируют парасимпатическую нервную систему, что вызывает высвобождение оксида азота (NO) из нервных окончаний и эндотелиальных клеток. Оксид азота стимулирует гуанилатциклазу, синтезирующую циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Активируемая цГМФ протеинкиназа фосфорилирует калиевые и кальциевые каналы, вызывая гиперполяризацию, снижение внутриклеточного кальция и расслабление гладкомышечных волокон. Это совместно со снижением тонуса артериол, обеспечивает приток крови в пещеристые тела [24,34,35]. Аденозин, простагландины и пептиды из семейства генов кальцитонина также индуцируют образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – ключевого медиатора расслабления гладкой мускулатуры. Затем цГМФ и цАМФ расщепляются фосфодиэстеразой 5-го и 4-го типов соответственно [36].

Открытие роли NO в каскаде реакций, приводящих к эрекции, способствовало изучению его роли в эндотелиальной дисфункции при ЭД [37]. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации в тканях полового члена приводят к структурным изменениям, атеросклерозу и стенозу артерий, ограничивая артериальный кровоток подобно ИБС [38].

Результаты исследований показали, что длительный воспалительный процесс и маркеры воспаления воздействуют на эндотелиальную функцию. Устойчивое воспаление может быть связующим звеном между ВГ, ЭД и ССЗ. Степень выраженности ЭД ассоциируется с повышенными уровнями воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, молекула межклеточной адгезии-1, интерлейкины (IL-6, IL-10, IL-1β), фактор некроза опухоли альфа, а также эндотелиальные и протромботические факторы (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген) [39,40]. Vlachopoulos C. и соавт. (2005) обнаружили, что уровни циркулирующих маркеров воспаления повышены у мужчин с ЭД, причем спектр и уровни маркеров совпадали с таковыми при ИБС. Это предполагает, что ЭД и ИБС эквивалентны в активации воспалительных и протромботических путей. Отмечено этими же авторами, что ЭД усиливает негативное воздействие воспаления у пациентов с ИБС [41].

В 2005 году Montorsi P. с соавт. предложили артериально-размерную гипотезу, согласно которой сосудистая ЭД может быть ранним маркером ССЗ. Идея основана на том, что при системном атеросклерозе артерии разных калибров по-разному компенсируют обструкцию: крупные сосуды справляются лучше, чем мелкие, так как кавернозные артерии полового члена (1-2 мм) уже коронарных (3-4 мм), симптомы ЭД развиваются раньше симптомов ИБС. Эта работа впервые представила ЭД и ИБС как разные клинические формы единого заболевания и заложила основу

для рассмотрения ЭД как предшественницу ИБС [42,43]. Впоследствии подтверждено, что ЭД возникает примерно на 3 года раньше хронического коронарного синдрома. У пациентов с острым коронарным синдромом распространенность ЭД низкая, но с утяжелением ИБС частота ЭД растет [44,45]. В 2010 году Rogers J.H. и соавт. установили корреляцию между диаметром артерий и клиническими проявлениями ЭД. Сужение внутренних половых артерий (52-65%) сопоставимо со стенозом коронарных артерий у пациентов с ЭД, резистентной к ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа [46].

Накоплены данные о прямой связи симптомов нижних мочевых путей (СНМП) с ССЗ. Мета-анализ Gacci M. и соавт. (2016) показал взаимосвязь ДГПЖ или СНМП с НССС (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть, острый коронарный синдром). Из 477 публикаций проанализированы 5 проспективных исследований (38 218 пациентов, 2527 с НССС; средний возраст 62,2±8,0 года) и 10 ретроспективных (25 494 пациентов без НССС, 2291 с НССС; средний возраст 52,5±5,5 года; наблюдение 86,8±22,1 мес). Умеренные или тяжелые СНМП значимо увеличивали риск НССС (p<0,001). Метарегрессия показала, что риск НССС ниже у пожилых и выше у пациентов с диабетом. Связь СНМП с диабетом подтверждена после поправки на возраст (p < 0,0001). В ретроспективных исследованиях частота НССС была выше при умеренных/тяжелых СНМП (ДИ 1,13–2,50; p = 0,01) [47].

Yassin D.J. и соавт. (2014) проанализировали 261 пациента с висцеральным ожирением и ЭД, получавших тестостерона ундеканоат. Среднее наблюдение – свыше 4 лет. Отмечено снижение массы тела, окружности талии, индекса массы тела, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и артериального давления. На фоне терапии улучшились ЭД, мышечная сила, качество жизни и состояние сердечно-сосудистой системы [48].

Большинство эпидемиологических исследований связывают низкий уровень тестостерона с увеличением коронарного и церебрального атеросклерозов [16]. Однако споры о влиянии ЗГТ на ССЗ и смертность продолжаются. Мета-анализы 2005-2010 годов [29,31,32] показали, что ЗГТ в целом нейтральна в отношении НССС, повышает гематокрит и гемоглобин и оказывает незначимое влияние на липиды.

Несмотря на эти негативные публикации, показывающие связь НССС, связанных с ЗГТ, существует большое количество исследований, показывающих прямо противоположное. Shores M.M. и соавт. (2012) сообщили о наблюдательном исследовании 1031 мужчин в возрасте 40 лет и старше, у которых был низкий общий уровень Т [33]. В этой группе 39% мужчин получали терапию Т с медианой наблюдения 41 месяц. За этот период уровень смертности мужчин, которые не получали ЗГТ, составил 20,7%, аналогичный показатель у мужчин, получавших ЗГТ, был значительно низкий – 10,3% (p=0,012). Даже после того, как исследователи скорректировали ряд смешивающих переменных, риск смерти был ниже при приеме Т. Наиболее распространенными причинами определения уровня эндогенного Т и проведения ЗГТ были сексуальная дисфункция, остеопороз и МС [33,34].

В исследовании под руководством Baillargeon J. (2014) оценивался риск возникновения инфаркта миокарда среди мужской популяции старше 65 лет, которым была назначена инъекционная терапия Т. Анализ осуществлялся на основе информации, полученной из национальной базы данных Medicare. Для исследования была выделена группа из 6355 пациентов, получавших инъекции Т в период между 1 января 1997 года и 31 декабря 2005 года. Данная когорта была сравнена с контрольной группой, состоящей из 19 065 мужчин, не применявших инъекционные формы данного гормона. При этом в базе данных отсутствовала информация о использовании трансдермальных форм Т. Исследователи сообщили об отсутствии повышенного риска инфаркта миокарда, связанного с использованием Т, напротив, терапия Т была ассоциирована с наиболее низкой частотой инфаркта миокарда. Среди ограничений данного исследования стоит отметить отсутствие информации о неинъекционных формах Т и возможной кардиологической терапии, а также отсутствовали данные об исходных уровнях Т, что могло стать причиной систематической ошибки [35].

Нами проанализированы несколько клинических исследований, оценивающих эффекты ЗГТ у мужчин с ВГ, диабетом или МС [36-39]. Результаты свидетельствуют о том, что ЗГТ уменьшает инсулинорезистентность, повышает показатели выживаемости, сокращает число основных серьезных кардиоваскулярных осложнений и уменьшает ишемическую нагрузку, регистрируемую при холтеровском мониторировании [36,38,39].

Данные мета-анализов, оценивающих воздействие ЗГТ на ССЗ, неоднородны. В частности, один мета-анализ указывает на повышение риска НССС при применении ЗГТ в исследованиях, проведенных без финансовой поддержки фармацевтических производителей [40].

В других исследованиях что экзогенный Т не повышает риск НССС и может оказывать защитное влияние на кардиоваскулярное здоровье пациентов мужского пола с МС [41,42].

В мета-анализах последних лет не отмечено повышение риска НССС при ЗГТ. Так, Yeap B.B. и соавт. (2024) представили результаты 20 контролируемых исследования с выборкой 24 109 мужчин. Результаты двухэтапного мета-анализа выявили зависимость между определенными гормональными показателями и общей смертностью. Было установлено, что более высокий риск смерти от всех причин наблюдается среди мужчин с базовым уровнем Т менее 7,4 нмоль/л, что соответствует <213 нг/дл, при концентрации лютеинизирующего гормона выше 10 МЕ/л или при уровне эстрадиола ниже 5,1 пмоль/л. Кроме того, у пациентов с концентрацией Т ниже 5,3 нмоль/л (<153 нг/дл) был отмечен повышенный риск смертности от ССЗ. Более низкая концентрация глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) была связана с более низкой смертностью от всех причин и от ССЗ ($p<0,05$). Мужчины с более низкими исходными концентрациями дегидротестостерона 0,69 пмоль/л имели более высокий риск смертности от всех причин и от ССЗ. У мужчин с концентрацией ДГТ ниже 0,59 нмоль/л был повышен риск возникновения ССЗ [33].

**Обсуждение**

Анализ имеющихся данных свидетельствует о достаточно сложной и многогранной связи между уровнем Т и ССЗ у пожилых мужчин.

Исследованиями показано, что Т оказывает прямое положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. В частности, экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали его способность индуцировать вазодилатацию коронарных артерий и повышать толерантность миокарда к ишемии [6,15]. Предполагаемые молекулярные механизмы включают модуляцию ионных каналов гладких мышц сосудов и влияние на эндотелиальную функцию, что подтверждается данными о лучшей реполяризации желудочков при адекватных уровнях Т [19,20]. Отмечается также обратная корреляция между уровнем Т и толщиной интима-медиа сонных артерий, что указывает на потенциальное антиатеросклеротическое действие гормона [21,23], а также положительное влияние на диабет, гипертонию, дислипидемию и ожирение [24].

Тем не менее, вопрос о безопасности ЗГТ тестостероном в отношении НССС остается предметом дискуссий, о чем свидетельствует противоречивость результатов ряда крупных исследований и мета-анализов. Первоначальные опасения, подогретые исследованием Basaria S. et al. (2010), которое было преждевременно прекращено из-за увеличения числа НССС, были частично основаны на методологических недостатках, например, включение пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и потенциальные погрешности в регистрации осложнений [30].

Аналогичное исследование Vigen R. et al. (2013) вызвало не меньший резонанс, сообщив об увеличении риска НССС при ЗГТ. Тем не менее, тщательный анализ необработанных первичных данных, приведенных в публикации, совместно с критической оценкой планирования этой научной работы (в частности, методических недочетов и способов статистического анализа) вызывает сомнения в надежности сделанных авторами заключений [3,26,27]. Исследование Finkle W.D. и соавт. (2014) также выявило повышенный риск нефатального инфаркта миокарда, но имело существенные ограничения, такие как отсутствие информации о показаниях к назначению и исходных уровнях Т, а также короткий период наблюдения [32].

Несмотря на опасения, инициированные данными публикациями, современный экспертный консенсус склоняется к тому, что физиологический дефицит андрогенов является независимым фактором риска декомпенсации ССЗ. Выявленные патофизиологические механизмы, включающие эндотелиальную дисфункцию, нарушение липидного обмена и хроническое системное воспаление, подтверждают теорию о ВГ как о системном метаболическом нарушении [24].

Ключевым аргументом в пользу сердечно-сосудистой безопасности ЗГТ является доказанное участие Т в вазодилатации коронарных артерий через эндотелий-независимые пути и модуляцию ионных каналов гладкомышечных клеток [11]. Исследования показывают, что адекватная коррекция уровня Т способствует улучшению толерантности миокарда к ишемии у мужчин с ИБС [6,15], что прямо противоречит ранним гипотезам о проаритмогенном или протромбогенном действи-

ях андрогенов. Противоречивые результаты мета-анализов часто объясняются выраженной гетерогенностью когорт, различиями в путях введения препарата (трансдермальные формы против инъекционных) и, что крайне важно, отсутствием мониторинга достижения целевых сывороточных уровней гормона в ряде ретроспективных работ [6,15,18].

Рассмотренная нами взаимосвязь ЭД, СНМП и ССЗ («гипотеза размера сосудов») [23] подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к данным пациентам. Поскольку ЭД манифестирует в среднем на 3 года раньше коронарной патологии, она должна рассматриваться как «окно возможностей» для ранней кардиоваскулярной профилактики у мужчин с возрастным гипогонадизмом. Внедрение ЗГТ у пациентов с МС и ВГ, как показано в исследовании Yassin D.J. et al. (2014), не только улучшает качество жизни, но и приводит к позитивным долгосрочным сдвигам метаболических маркеров (ИМТ, гликированный гемоглобин, липидный профиль) [28].

**Заключение**

Проведенный обзор позволяет сделать вывод, что дефицит Т у пожилых мужчин является состоянием, ассоциированным с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Текущие данные не подтверждают наличие прямой причинно-следственной связи между грамотной ЗГТ и повышением частоты НССС. Напротив, своевременная коррекция ВГ при условии тщательного отбора пациентов, оценки рисков (скрининг рака простаты, мониторинг гематокрита) и адекватного контроля уровня гормонов в сыворотке крови, представляется перспективным методом вторичной профилактики ССЗ.

Необходимы дальнейшие долгосрочные рандомизированные клинические исследования, которые сфокусируются не только на оценке безопасности, но и на доказательстве преимущественной роли коррекции уровня андрогенов в снижении жестких конечных точек ССЗ у пациентов старшей возрастной группы.

***Сведения об авторах статьи:***

**Чирков Сергей Викторович** – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы 85. E-mail: stiletsv@list.ru.

**Шкодкин Сергей Валентинович** – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». врач-уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9. E-mail: shkodkin-s@mail.ru.

**Нечипоренко Владислав Юрьевич** – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: nechiporenko@bsu.edu.ru.

**Шкодкин Кирилл Сергеевич** – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: kirill_shkodkin@mail.ru.

**Пономарев Евгений Геннадьевич** – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: dr.ponomarev95@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Auerbach, J. M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular disease / J. M. Auerbach, M. Khera // International Journal of Impotence Research. – 2022. – Vol. 34, № 7. – P. 685–690. – DOI: 10.1038/s41443-021-00516-6.
2. Nieschlag, E. Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions / E. Nieschlag, H. M. Behre, P. Bouchard [et al.] // Human Reproduction Update. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 409–419. – DOI: 10.1093/humupd/dmh035.
3. Vigen, R. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C. I. O'Donnell, A. E. Baron [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 17. – P. 1829–1836. – DOI: 10.1001/jama.2013.280386.
4. Sterlin, J. Hypogonadism: Easy to define, hard to diagnose, and controversial to treat / J. Sterlin, A. M. Bernie, R. Ramasamy // Canadian Urological Association Journal. – 2015. – Vol. 9, № 1–2. – P. 65–68. – DOI: 10.5489/cuaj.2416.
5. Аносов, А. Д. Рак простаты и связь с сердечно сосудистыми заболеваниями у гипосексуальных мужчин / А. Д. Аносов, М. Е. Ефремов, В. Л. Медведев [и др.] // Урология. – 2025. – № 5. – С. 120–125.
6. Krishnan, S. Testosterone therapy and the risk of cardiovascular disease in older, hypogonadal men / S. Krishnan, J. Aldana Bitar, I. Golub [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2024. – Vol. 84. – P. 14–18. – DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.015.
7. Sterne, J. A. C. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. A. C. Sterne [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 366. – Art. l4898. – DOI: 10.1136/bmj.l4898.
8. Wells, G. A. The Newcastle Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta analyses / G. A. Wells [et al.]. – URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (дата обращения: 17.04.2024).
9. Chou, T. M. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo / T. M. Chou, K. Sudhir, S. J. Hutchison [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 10. – P. 2614–2619. – DOI: 10.1161/01.CIR.94.10.2614.
10. O'Connor, E. K. Differential effects of androgens on coronary blood flow regulation and arteriolar diameter in intact and castrated swine / E. K. O'Connor, J. R. Ivey, D. K. Bowles // Biology of Sex Differences. – 2012. – Vol. 3. – Art. 10. – DOI: 10.1186/2042-6410-3-10.
11. Kirby, M. Testosterone and the Heart / M. Kirby, G. Hackett, S. Ramachandran // European Cardiology Review. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 103-110. – DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1.
12. Windfeld Mathiasen, J. Anabolic steroids and cardiovascular morbidity / J. Windfeld Mathiasen, H. Horwitz, T. Biering Sørensen, F. J. Olsen // Ugeskrift for Læger. – 2024. – Vol. 186, № 42. – Art. V04240260. – DOI: 10.61409/V04240260.
13. Webb, C. M. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease / C. M. Webb, P. Collins // European Cardiology Review. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 83–87. – DOI: 10.15420/ecr.2017:21:1.
14. Kloner, R. A. Testosterone and Cardiovascular Disease / R. A. Kloner, C. Carson 3rd, A. Dobs [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, № 5. – P. 545–557. – DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.

15. English, K. M. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double blind, placebo controlled study / K. M. English, R. P. Steeds, T. H. Jones [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 16. – P. 1906–1911. – DOI: 10.1161/01.CIR.102.16.1906.
16. Oskui, P. M. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature / P. M. Oskui, W. J. French, M. J. Herring [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2, № 6. – Art. e000272. – DOI: 10.1161/JAHA.113.000272.
17. Morita, H. The QT syndromes: long and short / H. Morita, J. Wu, D. P. Zipes // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9640. – P. 750-763. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
18. Цыганкова, О. В. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска / О. В. Цыганкова, К. Ю. Николаев, Е. Л. Фёдорова, З. Г. Бондарева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1 (14). – С. 17–24.
19. Charbit, B. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men / B. Charbit, S. Christin Maître, J. L. Démolis [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 887-890. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.041.
20. van Noord, C. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization / C. van Noord, M. Dörr, M. C. Sturkenboom [et al.] // European Journal of Epidemiology. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 21-28. – DOI: 10.1007/s10654-009-9406
21. Muller, M. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men / M. Muller, A. W. van den Beld, M. L. Bots [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 17. – P. 2074-2079. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000125854.51637.06.
22. van den Beld, A. W. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men / A. W. van den Beld, M. L. Bots [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2003. – Vol. 157, № 1. – P. 25–31. – DOI: 10.1093/aje/kwf160.
23. Mäkinen, J. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle aged men / J. Mäkinen, M. J. Järvisalo, P. Pöllänen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1603-1608. – DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.052.
24. Jhawar, N. A review of testosterone supplementation and cardiovascular risk / N. Jhawar, R. Chirila // Romanian Journal of Internal Medicine. – 2023. – Vol. 61, № 1. – P. 35-40. – DOI: 10.2478/rjim-2022-0022.
25. Corona, G. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta Analysis of Interventional Studies / G. Corona, G. Rastrelli, G. Di Pasquale [et al.] // Journal of Sexual Medicine. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 820-838. – DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
26. Kalinchenko, S. Y. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double blinded placebo controlled Moscow study / S. Y. Kalinchenko, Y. A. Tishova, G. J. Mskhalaya [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxf). – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 602-612. – DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x.
27. Whitsel, E. A. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta analysis / E. A. Whitsel, E. J. Boyko, A. M. Matsumoto [et al.] // American Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 111, № 4. – P. 261-269. – DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00833-6.
28. Isidori, A. M. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta analysis / A. M. Isidori, E. Giannetta, E. A. Greco [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxf). – 2005. – Vol. 63, № 3. – P. 280-293. – DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
29. Haddad, R. M. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta analysis of randomized placebo controlled trials / R. M. Haddad, C. C. Kennedy, S. M. Caples [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2007. – Vol. 82, № 1. – P. 29-39. – DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60964-6.
30. Basaria, S. Adverse events associated with testosterone administration / S. Basaria, A. D. Coviello, T. G. Travison [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, № 2. – P. 109-122. – DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.
31. Calof, O. M. Adverse events associated with testosterone replacement in middle aged and older men: a meta analysis of randomized, placebo controlled trials / O. M. Calof, A. B. Singh, M. L. Lee [et al.] // Journal of Gerontology: Series A. – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 1451-1457. – DOI: 10.1093/gerona/60.11.1451.
32. Fernández Balsells, M. M. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta analysis / M. M. Fernández Balsells, M. H. Murad, M. Lane [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 2560-2575. – DOI: 10.1210/jc.2009-2575.
33. Woodcock, J. Letter to Sidney Wolfe, M. D. and Michael Carome, M. D., responding to FDA 2014 P 0258, Public Citizen's petition for boxed warning for testosterone containing drugs / J. Woodcock. – Food and Drug Administration, 2014. – URL: http://www.citizen.org/documents/2184_FDA Denial of Petition_July 16, 2014.pdf (дата обращения: 02.12.2015).
34. Shores, M. M. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels / M. M. Shores, N. L. Smith, C. W. Forsberg [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 2050-2058. – DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
35. Shores, M. M. Increased Incidence of Diagnosed Depressive Illness in Hypogonadal Older Men / M. M. Shores, K. L. Sloan, A. M. Matsumoto [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 162-167. – DOI: 10.1001/archpsyc.61.2.162.
36. Baillargeon, J. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy / J. Baillargeon, R. J. Urban, Y. F. Kuo [et al.] // Annals of Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 48, № 9. – P. 1138-1144. – DOI: 10.1177/1060028014539918.
37. Jones, T. H. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study) / T. H. Jones, S. Arver, H. M. Behre [et al. ; for the TIMES 2 Investigators] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 828-837. – DOI: 10.2337/dc10-1233.
38. Кравченко, А. Я. Возрастная андрогенная недостаточность у мужчин с ишемической болезнью сердца / А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 2. – С. 311-313.
39. Muraleedharan, V. Testosterone Deficiency Is Associated with Increased Risk of Mortality and Testosterone Replacement Improves Survival in Men with Type 2 Diabetes / V. Muraleedharan, H. Marsh, D. Kapoor [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2013. – Vol. 169, № 6.– P. 725-733. – DOI: 10.1530/EJE-13-0321.
40. Cornoldi, A. Effects of Chronic Testosterone Administration on Myocardial Ischemia, Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Elderly Male Diabetic Patients with Coronary Artery Disease /A. Cornoldi, G. Caminiti, G. Marazzi [et al.] //International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 50-55. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.051.
41. Xu, L. Testosterone Therapy and Cardiovascular Events Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials /L. Xu, G. Freeman, B. J. Cowling [et al.] // BMC Medicine. – 2013. – Vol. 11. – Art. 108. – DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.
42. Corona, G. Cardiovascular Risk Associated with Testosterone-Boosting Medications: A Systematic Review and Meta-Analysis /G. Corona, E. Maseroli, G. Rastrelli [et al.] //Expert Opinion on Drug Safety. – 2014. – Vol. 13, №10. – P. 1327-1351.

## REFERENCES

1. Auerbach JM, Khera M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular disease. International Journal of Impotence Research. 2022;34(7):685–90. DOI: 10.1038/s41443-021-00516-6.
2. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, [et al.] Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions. Human Reproduction Update. 2004;10(5):409–19. DOI: 10.1093/humupd/dmh035.
3. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, [et al.] Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013;310(17):1829–36. DOI: 10.1001/jama.2013.280386.
4. Sterlin J, Bernie AM, Ramasamy R. Hypogonadism: Easy to define, hard to diagnose, and controversial to treat. Canadian Urological Association Journal. 2015;9(1–2):65–8. DOI: 10.5489/cuaj.2416.

5. Anosov AD, Efremov ME, Medvedev VL, Raff SA, Kogan MI. Rak prostaty i svyaz' s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami u giposeksual'nyh muzhchin. Urologiya. 2025;(5):120–5.
6. Krishnan S, Aldana-Bitar J, Golub I, [et al.] Testosterone therapy and the risk of cardiovascular disease in older, hypogonadal men. Progress in Cardiovascular Diseases. 2024;84:14–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.015.
7. Sterne JAC, [et al.] RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
8. Wells GA, [et al.] The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [cited 2024 Apr 17].
9. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, [et al.] Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. Circulation. 1996;94(10):2614–9. DOI: 10.1161/01.CIR.94.10.2614.
10. O'Connor EK, Ivey JR, Bowles DK. Differential effects of androgens on coronary blood flow regulation and arteriolar diameter in intact and castrated swine. Biology of Sex Differences. 2012;3:10. DOI: 10.1186/2042-6410-3-10.
11. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. European Cardiology Review. 2019;14(2):103–10. DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1.
12. Windfeld-Mathiasen J, Horwitz H, Biering-Sørensen T, Olsen FJ. Anabolic steroids and cardiovascular morbidity. Ugeskrift for Læger. 2024;186(42):V04240260. DOI: 10.61409/V04240260.
13. Webb CM, Collins P. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease. European Cardiology Review. 2017;12(2):83–7. DOI: 10.15420/ecr.2017:21:1.
14. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, [et al.] Testosterone and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(5):545–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.
15. English KM, Steeds RP, Jones TH, [et al.] Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation. 2000;102(16):1906–11. DOI: 10.1161/01.CIR.102.16.1906.
16. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, [et al.] Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. Journal of the American Heart Association. 2013;2(6):e000272. DOI: 10.1161/JAHA.113.000272.
17. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet. 2008;372(9640):750–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
18. Cygankova OV, Nikolaev KYu, Fedorova EL, Bondareva ZG. Obmen polovyh gormonov v organizme muzhchiny cherez prizmu kardiovaskulyarnogo riska. Ateroskleroz i dislipidemii. 2014;(1 (14)):17–24.
19. Charbit B, Christin-Maître S, Démolis JL, [et al.] Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. American Journal of Cardiology. 2009;103(6):887–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.041.
20. van Noord C, Dörr M, Sturkenboom MC, [et al.] The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization. European Journal of Epidemiology. 2010;25(1):21–28. DOI: 10.1007/s10654-009-9406-z.
21. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, [et al.] Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. Circulation. 2004;109(17):2074–79. DOI: 10.1161/01.CIR.0000125854.51637.06.
22. van den Beld AW, Bots ML, [et al.] Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. American Journal of Epidemiology. 2003;157(1):25–31. DOI: 10.1093/aje/kwf160.
23. Mäkinen J, Järvisalo MJ, Pöllänen P, [et al.] Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(10):1603–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.052.
24. Jhawar N, Chirila R. A review of testosterone supplementation and cardiovascular risk. Romanian Journal of Internal Medicine. 2023;61(1):35–40. DOI: 10.2478/rjim-2022-0022.
25. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, [et al.] Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. Journal of Sexual Medicine. 2018;15(6):820–38. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
26. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, [et al.] Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clinical Endocrinology (Oxf). 2010;73(5):602–12. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x.
27. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, [et al.] Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. American Journal of Medicine. 2001;111(4):261–69. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00833-6.
28. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, [et al.] Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clinical Endocrinology (Oxf). 2005;63(3):280–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
29. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, [et al.] Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(1):29–39. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60964-6.
30. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, [et al.] Adverse events associated with testosterone administration. New England Journal of Medicine. 2010;363(2):109–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.
31. Calof OM, Singh AB, Lee ML, [et al.] Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Journal of Gerontology: Series A. 2005;60(11):1451–7. DOI: 10.1093/gerona/60.11.1451.
32. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, [et al.] Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(6):2560–75. DOI: 10.1210/jc.2009-2575.
33. Woodcock J. Letter to Sidney Wolfe, MD and Michael Carome, MD, responding to FDA-2014-P-0258, Public Citizen's petition for boxed warning for testosterone-containing drugs [Internet]. Food and Drug Administration; 2014. Available from: http://www.citizen.org/documents/2184_FDA Denial of Petition_July 16, 2014.pdf [cited 2015 Dec 2].
34. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, [et al.] Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(6):2050–8. DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
35. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, [et al.] Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. Archives of General Psychiatry. 2004;61(2):162–7. DOI: 10.1001/archpsyc.61.2.162.
36. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, [et al.] Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Annals of Pharmacotherapy. 2014;48(9):1138–44. DOI: 10.1177/1060028014539918.
37. Jones TH, Arver S, Behre HM, [et al]; for the TIMES 2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care. 2011;34(4):828–37. DOI: 10.2337/dc10-1233.
38. Kravchenko AYa, Provotorov VM. Vozrastnaya androgennaya nedostatochnost' u muzhchin s ishemicheskoj bolezn'yu serdca. Uspekhi gerontologii. 2008;21(2):311–3.
39. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, [et al.] Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. European Journal of Endocrinology. 2013;169(6):725–33. DOI: 10.1530/EJE-13-0321.
40. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, [et al.] Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. International Journal of Cardiology. 2010;142(1):50–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.051.
41. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, [et al.] Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Medicine. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.
42. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, [et al.] Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety. 2014;13(10):1327–51. DOI: 10.1517/14740338.2014.950653.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2026-21-3-99-106
УДК 611.986:616.718.7-007
© Коллектив авторов, 2026

И.И. Кужеливский[1], С.В. Федоров[2],
Л.С.к. Агаева[1], Н.В. Ялунин[1], А.С. Пономарев[1], Е.Н. Немыкина[1]

# АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СТОПЫ

*[1]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Росси, г. Екатеринбург*
*[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

**Резюме**
Плоскостопие – это группа полиэтиологичных патологических состояний и деформаций стопы, характеризующихся снижением продольного и/или поперечного свода, приводящая к нарушению биомеханики ходьбы, что существенно снижает качество жизни человека. Данное заболевание в настоящее время является одной из наиболее распространённых патологий опорно-двигательного аппарата среди детского населения. Частота плоскостопия в Российской Федерации варьирует от 15 до 58%; в детском возрасте патология выявляется у 35% мальчиков и 20% девочек, среди взрослого населения у 15-20%.
*Цель.* Провести обзор российской научной литературы, посвящённой теме плоскостопия у детей и подростков.
*Материал и методы.* Проанализированы публикации, представленные в научных базах cyberleninka и eLIBRARY за период 2007-2025.
*Результаты.* В ходе проведенного обзора была выявлена значимая роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе плоскостопия, обусловливающая снижение прочности и эластичности связочного аппарата стопы и способствующая формированию её деформаций. Несмотря на значительное количество научных публикаций посвящённых проблемам плоскостопия, в настоящее время отсутствует единая общепринятая классификация плоскостопия, что свидетельствует о сложности и многофакторности её развития. В связи с этим знания морфологических особенностей строения стопы, а также её возрастных и индивидуальных вариаций важны для своевременной диагностики, профилактики и коррекции плоскостопия.
***Ключевые слова:*** плоскостопие, детский возраст, анатомия стопы, дисплазия соединительной ткани.

I.I. Kuzhelivskiy, S.V. Fedorov,
L.S.k. Agaeva, N. V. Yalunin, A.S. Ponomarev, E.N. Nemykina

# ANATOMICAL PREDISPOSITIONS TO THE FORMATION OF ORTHOPEDIC PATHOLOGY OF THE FOOT

**Abstract**
Flatfoot is a group of polyetiological conditions and foot deformities characterized by a decrease in the longitudinal and/or transverse arches, leading to impaired gait biomechanics and reduced quality of life. Currently, it is one of the most common musculoskeletal disorders in the pediatric population. The prevalence of flatfoot in the Russian Federation ranges from 15% to 58%; in childhood it is diagnosed in 35% of boys and 20% of girls, while among adults it occurs in 15–20%.
*The aim* of this study was to review Russian scientific literature on flatfoot in children and adolescents.
*Material and methods.* The study analyzed publications presented in the scientific databases cyberleninka and eLIBRARY for the period 2007-2025.
*Results.* The analysis revealed a significant role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of flatfoot, contributing to decreased strength and elasticity of the ligamentous apparatus of the foot. Despite numerous publications devoted to the problem of flatfoot, there is still no unified classification of flatfoot, which highlights the complexity of this condition. Thus, understanding morphological features of foot anatomy, as well as its age-related and individual variations is crucial for timely diagnostics, prevention and flatfoot correction.
***Keywords:*** flatfoot, children age, foot anatomy, connective tissue dysplasia.

## Введение

В последние годы в Российской Федерации степень распространённости плоскостопия резко повысилась. По данным современных исследований частота данной патологии у населения колеблется от 15 до 58% [39]. В детском возрасте плоскостопие диагностируется примерно у 35% мальчиков и 20% девочек, у взрослого населения данный показатель составляет 15-20% [1,5,6].

Анатомически стопа делится на три отдела: передний, средний и задний. Передний отдел состоит из плюсны (пять трубчатых костей) и фалангов пальцев. Средний отдел представлен пятью костями: ладьевидной, кубовидной и тремя клиновидными (медиальная, промежуточная и латеральная). Задний отдел образован пяточной и таранной костями. Средний и задний отделы формируют предплюсну. Суставы стопы обеспечивают как подвижность, так и стабильность её структуры. В зависимости от отдела стопы суставы различаются по подвижности и функциональной нагрузке. Сустав заднего отдела стопы – подтаранный (между пяточной и таранной костями) воспринимает основную нагрузку тела в вертикальном положении и вместе с суставами среднего отдела формируют малоподвижные суставы, которые создают прочную опорную платформу, сохраняя при этом ограниченную подвижность, необходимую для распределения нагрузки. Передний отдел стопы имеет хорошо подвижные суставы, что обеспечивает гибкость и подат-

ливость стопы при ходьбе и беге. Кости стопы расположены сводчато, что обеспечивает её выраженные пружинно-амортизирующие свойства. Основная опора свода стопы приходится на три точки: пяточную кость и головки I и V плюсневых костей. Между ними формируются 2 свода: продольный и поперечный. Поперечный свод расположен между головками I и V плюсневых костей, в более старших возрастных группах его выраженность значительно снижается, вплоть до трудностей в его чётком определении. Нарушение попереченого свода не имеет выраженного значения, поскольку его уплощение как правило протекает субклинически, не влияя на качество жизни пациента. Продольный свод образуется дугами плюсневых костей, которые кзади сходятся через предплюсну к пяточной кости. В его составе различают внутренний (медиальный) более высокий и наружный (латеральный) более низкий своды. При нагрузке вес тела передаётся через таранную кость на пяточную, а затем распределяется преимущественно по наружному своду, выполняющему опорную функцию. Внутренний свод благодаря большей подвижности выполняет роль пружинящего, рессорного механизма, обеспечивая эластичность и плавность походки. В случае уплощения продольного свода стопы и увеличения продольного размера стопы меняется пространственная биомеханика с нарушением походки, характеризующейся ротацией кнаружи заднего отдела стопы в момент переката (перешагивания).

Связочный аппарат стопы представляет собой комплекс структур, обеспечивающий стабильность костей, сохранение формы сводов и правильное распределение нагрузки при движении. Он включает как поверхностные, так и глубокие связки, соединяющие кости заднего, среднего и переднего отделов стопы. Связки стопы выполняют одновременно две функции: обеспечивают прочность и стабильность костных соединений, а также способствуют амортизации и эластичной передаче нагрузок при движении. Нарушение целостности и анатомической синтопии этих костей и связок может приводить к деформации сводов, что нередко сопровождается подвывихом в субтаранном пространстве, первым предвестником плоскостопия, а в случае вовлечения голеностопа – к плосковальгусной деформации стоп [9,11,24,29,32,33,38,46].

Понимание анатомических изменений стопы, связанных с описанными диспластическими расстройствами, позволит воздействовать лечебными методами на патогенетическую цепочку изменений, ведущих к неправильному развитию конечностей и позвоночного столба.

Цель работы – обзор современных литературных данных по плоскостопию у детей и подростков для своевременного выявления патологии стопы, правильной оценки степени ее деформации и разработки эффективных методов профилактики и коррекции плоскостопия.

**Материал и методы**

Для поиска научной литературы использовались статьи из научных баз Cyberleninka и eLIBRARY за период 2007-2025 гг. Поиск литературы осуществлялся среди научно-публицистических статей по ключевым словам: плоскостопие, плоская стопа, детский возраст, анатомия стопы, дисплазия соединительной ткани. Проанализировано 56 источников литературы.

**Результаты и обсуждение**

Плоскостопие – это группа полиэтиологичных патологических состояний и деформаций стопы, характеризующихся снижением продольного и/или поперечного свода, нарушением анатомических и биомеханических взаимоотношений в суставах стопы, изменением положения таранной и пяточной костей (часто с их пронацией или вальгусным отклонением) [21,23,48]. Все это приводит к нарушению амортизационной, опорной и биомеханической функций стопы, а также к формированию патологических паттернов походки и пространственной биомеханики [10,18,19,22, 29,34-37,46]. С этиологической точки зрения плоскостопие может быть врождённым и приобретённым [40]. Врожденные формы обусловлены внутриутробными пороками развития стопы, а также могут являться проявлением системных наследственных заболеваний, в том числе дисплазии соединительной ткани и генетических синдромов. Приобретённое плоскостопие формируется под влиянием травматических механизмов различного характера: травм костей и связок стопы, поражения нервно-мышечного аппарата, рахита, системных воспалительных и дегенеративных заболеваний, а также вследствие функциональной недостаточности мышечно-связочного аппарата. Наиболее распространённым вариантом является статическое плоскостопие, развивающееся в результате хронических перегрузок стопы, связанных с избыточной массой тела, длительным стоянием, ношением нерациональной обуви и снижением мышечного тонуса [6,12, 15,25,47].

Отдельно стоит обратить внимание на дисплазию соединительной ткани, которая играет немаловажную роль в образовании плоскостопия. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированное системное состояние, при котором нарушаются структура и функция соединительной ткани, что приводит к поражению опорно-двигательного аппарата, в том числе и стопы [7,8,27,40,50]. Одним из наиболее частых и ранних клинических проявлений поражения стопы при ДСТ является плоскостопие, которое рассматривается как маркер системной несостоятельности соединительной ткани [2,13,20,43,49]. Признаки патологии стопы формируются уже в детском возрасте и нередко предшествуют другим диспластическим проявлениям, при этом наиболее часто встречаются продольное и поперечное плоскостопия, нередко сочетающиеся с hallux valgus, сколиозом и гипермобильностью суставов [16,26,45,51]. Плоскостопие относят к распространённым фенотипическим маркерам ДСТ, что подтверждается клиническими наблюдениями [8,40,42,55,56].

Единой общепринятой классификации по плоскостопию нет, но мы обратили внимание на те, что чаще используются в клинической практике. По происхождению плоскостопия различаются: врожденные и приобретенные [40]. Приобретенное плоскостопие можно подразделить на: статическое (недостаточностью мышечно-связочного аппарата стопы), рахитическое (нарушение минерализации костной ткани), паралитическое (нарушения функции мышц), травматическое (перелом и т.д.) [14,17,30,44]. По анатомическому принципу выделяют продольное, поперечное и комбинированное плоскостопия. Продольное плоскостопие характеризуется уплощением продольного свода стопы и увеличением её длины, при этом подошвенная поверхность почти полностью соприкасается с опорой. Поперечное плоскостопие проявляется снижением поперечного свода, расширением переднего отдела стопы и перераспределением нагрузки на головки всех плюсневых костей, что сопровождается уменьшением длины стопы. Комбинированная форма сочетает признаки продольного и поперечного уплощений [52]. С функциональной точки зрения различают мобильное и ригидное плоскостопия. Мобильное плоскостопие характеризуется снижением высоты свода при нагрузке с сохранением его нормальной конфигурации в покое и возможностью пассивной и активной коррекции, различают ее 2 формы физиологическую и патологическую. Ригидное плоскостопие отличается стойким анатомическим снижением сводов стоп независимо от нагрузки и, как правило, оно связано с врождёнными аномалиями развития, тарзальными коалициями, последствиями травм или системных заболеваний [6]. По степени выраженности плоскостопия рентгенологически выделяют 3 степени: I степень – слабовыраженное плоскостопие, деформация стопы незначительная, продольный свод сохраняется и имеет высоту не менее 25 мм. II степень продольный свод стопы не выше 17 мм. III степень характеризуется значительной деформацией стопы, продольный свод практически отсутствует [40]. Плоскостопие может быть как в изолированной форме, так и частью различных клинических синдромов, которые являются результатом нервно-мышечных аномалий, генетических заболеваний или коллагенопатий, системных заболеваний (ревматоидные артриты, синдром Марфана, синдром Дауна) [29,54]. Классическая форма плоской стопы характеризуется наличием двух обязательных патологических компонентов: снижением высоты медиального свода и вальгусной установкой заднего отдела стопы [28,31]. Уменьшение высоты свода может наблюдаться как у детей, так и у взрослых. В раннем детском возрасте (2–5 лет) оценка правильности формирования свода стопы затруднена в связи с наличием выраженной жировой подушки в подошвенной области, а также функциональной незрелостью связочного аппарата и недостаточным контролем со стороны развивающейся нервной системы [3]. В связи с этим у большинства детей данного возраста клинически определяется «плоская стопа», при этом вальгусная деформация заднего отдела стопы в норме отсутствует [4,29,53].

Диагностика плоскостопия включает следующий комплекс мероприятий: сбор жалоб и анамнез, клинический осмотр, инструментальный метод обследования (плантография, рентгенография). К дополнительным методам относят МРТ и КТ стопы. Пациенты предъявляют жалобы на боли в области стоп, чувство тяжести в ногах, повышенную утомляемость при длительном стоянии и ходьбе, нередко отмечается ограничение подвижности стоп. Врач также выясняет, связана ли профессиональная деятельность пациента с длительными статическими нагрузками, уточняет изменения массы тела и увеличение размера обуви за последние годы. Обязательной частью является сбор семейного анамнеза

с целью выявления случаев плоскостопия у родственников, что может свидетельствовать о наследственной предрасположенности [4]. Клинический осмотр включает оценку стопы как в состоянии покоя, так и при функциональной нагрузке (функциональные тесты). Врач обращает внимание на внешний вид стопы, её конфигурацию, выраженность свода, наличие деформаций, участков гиперкератоза, объём движений в голеностопном суставе. Многие ортопеды для осмотра советуют пользоваться шкалой FPI-6 [10]. Для исследования состояния мышечно-связочного аппарата используется шкала Бейтон (Beighton), в которой 4 и более баллов – признаки гипермобильности суставов. Тест «вставания на цыпочки» позволяет оценить функцию заднего отдела стопы: в норме пятка из вальгусного положения переходит в нейтральное (супинация) или слегка варусное. При выполнении теста Jack (рычажного теста первого пальца) пациент находится в положении стоя, врач одной рукой фиксирует стопу, другой рукой поднимает большой палец стопы вверх (производится пассивное разгибание первого пальца) и наблюдает за продольным сводом. В процессе этого теста происходит натяжение подошвенного апоневроза, что приводит к увеличению высоты продольного свода. Отсутствие этих изменений свидетельствует о положительном тесте. Тест на укорочение ахиллова сухожилия выполняется пациентом в положении сидя, нога находится в выпрямленном состоянии в коленном суставе. Врач выполняет тыльное сгибание стопы в голеностопном суставе (поднимает носок вверх). Тест считается положительным при ограничении тыльного сгибания стопы с углом разгибания меньше 90° [10, 12].

Плантография – это метод исследования стопы, при котором получают её отпечаток (плантограмму), чтобы оценить форму и состояние сводов стоп. За счет быстроты и доступности метода плантография удобна для массовых исследований. Для оценки плантограммы используют в основном 2 специальных индекса: индексы Staheli (отношение ширины средней части стопы к ширине пятки на отпечатке) и Chippaux – Smirac (отношение наибольшей ширины стопы в переднем отделе к наименьшей ширине в области продольного свода) [12]. Результаты плантограммы не всегда точные, так как зависят от многих факторов (пол, расовая принадлежность, возраст и т. д.). Например, у детей с возрастом вальгусное отклонение стопы уменьшается, что необходимо учитывать при оценке результатов [1,10,12,19].

Рентгенография – это метод лучевой диагностики, основанный на использовании рентгеновского излучения для получения изображения внутренних структур организма (костей, суставов, органов) на плёнке или цифровом носителе за счёт различной способности тканей поглощать рентгеновские лучи, который также используют при диагностике плоскотопия. На рентгенограмме стоп рассчитывают угол: продольного свода, высоты свода, наклона пяточной кости, таранноладьевидного соотношения в прямой проекции и угол Meary и Kite в прямой и боковой проекциях [10,12]. В литературе нет единого мнения о диагностической ценности рентгенографии при плоскостопии. С одной стороны, рентгенография стопы с нагрузкой рассматривается как основной и достаточно точный метод, позволяющий объективно оценить выраженность деформации и угловые параметры сводов стоп [4]. С другой стороны, ряд исследований сообщают, что, несмотря на наличие корреляции между клиническими и рентгенологическими показателями, угловые рентгенологические индексы характеризуются значительной вариабельностью и недостаточной воспроизводимостью [19]. В связи с этим некоторые авторы считают, что рентгенография не всегда является надежным методом для точной диагностики и оценки степени плоскостопия у конкретного пациента и должна использоваться преимущественно для уточнения этиологии, оценки осложнений и динамического наблюдения.

**Заключение**

Анализ литературных статей о проблеме плоскостопия выявил ряд дискуссионных вопросов, касающихся его классификации и диагностики. В связи с сохраняющимися разногласиями и с учетом морфологических особенностей плоскостопие обоснованно можно назвать проблемой современного социума. Вследствие этого особую значимость приобретает знание морфологии стопы, так как понимание её анатомического строения и функциональных особенностей позволяет своевременно выявлять нарушения, правильно оценивать степень деформаций и разрабатывать эффективные методы профилактики и коррекции плоскостопия.

***Сведения об авторах статьи:***

**Кужеливский Иван Иванович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: 9627788702@mail.ru.

**Федоров Сергей Владимирович** – д.м.н, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: fedorow707@mail.ru.

**Агаева Лейла Сахават кызы** – ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: sabina.agaev101@mail.ru.

**Ялунин Николай Викторович** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: n.yalunin@mail.ru.

**Пономарев Алексей Сергеевич** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: alekseosokin@gmail.com.

**Немыкина Евгения Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: nemykinaev.a@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность и структура деформаций стоп у младших школьников / Н.И. Аверьянова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 6. – С. 33-40. – doi: 10.17816/pmj36633–40.
2. Валитова К.В. Дисплазия соединительной ткани в хирургии / К.В. Валитова, Е.А. Портнова, С.Н. Стяжкина // StudNet. – 2021. – № 5. – С. 75.
3. Виндерлих, М.Е. Особенности формирования легкой нейроортопедической патологии у детей и подростков / М.Е. Виндерлих, Н.Б. Щеколова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 11. – С. 102–106. – doi: 10.25694/URMJ.2020.11.27.
4. Актуальные аспекты анатомо–функциональных изменений плоско – вальгусной деформации стопы у детей / С.А. Винюков [и др.] // Инновационные научные исследования. – 2023. – № 1-2. – С. 15-23. – doi: 10.5281/zenodo.7607834.
5. Гацкан, О.В. Лечение плоскостопия: обзор российской литературы / О.В. Гацкан // МНИЖ. – 2021. – №1–3. – С. 15-23. – doi: 10.23670/IRJ.2021.103.1.056.
6. Гацкан, О.В. Причины плоскостопия в современном мире / О.В. Гацкан // Дневник науки. – 2020. – № 7. – С. 3.
7. Новые подходы к диагностике и контролю лечения дисплазии соединительной ткани / В.В. Голошубина [и др.] // Омский научный вестник. – 2010. – №1. – С. 30-32.
8. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р.О. Демидов [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – №4–2. – С. 37-40.
9. Варианты плоскостопия у детей дошкольного и младшего школьного и возраста / Д.Р. Джураев [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 8-10.
10. Результаты первого российского Дельфийского консенсуса по диагностике и лечению плоскостопия у детей / А.Ю. Димитриева [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 49-66. – doi: 10.17816/PTORS112465.
11. Современные методы диагностики и лечение статической деформации переднего отдела стопы. Обзор литературы / М.А. Жанаспаев [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2020. – № 5. – С. 31-46. – doi: 10.34689/SH.2020.22.5.003.
12. Затравкина, Т. Ю. Плоскостопие у детей: этиопатогенез и диагностика / Т.Ю. Затравкина, С.А. Рубашкин, М.М. Дохов // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 389-395.
13. Плоскостопие и остеопороз как признаки системного вовлечения соединительной ткани у лиц молодого возраста / Э.В. Земцовский [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 4. – С. 56-61.
14. Статическое плоскостопие в его историческом развитии / Н.Н. Золотова [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – № 22(126). – С. 99-102.
15. Взаимозависимость биомеханики ходьбы и морфологии стопы у человека / Г.В. Зубик [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2024. – Т. 10, № 2. – С. 73-75.
16. Иванов, В.А. Плоскостопие. Причины, патогенез, профилактика заболевания / В.А. Иванов, И.И. Гелеван, П.Н. Болохова // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2022. – Т. 3. – С. 25-30.
17. Инзель, Т.Н. Диагностическое значение фенотипических маркеров патологии опорно-двигательного аппарата, ассоциированной с синдромом дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста / Т.Н. Инзель // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 74, № 7. – С. 41-42.
18. Капустин, А.Г. Профилактика и коррекция статического плоскостопия у детей 5–7 лет / А.Г. Капустин, А.В. Никифорова // Современные образовательные практики в студенческих исследованиях. – 2023. – № 1. – С. 241-243. – doi: 10.24412/cl-37132-2023-1-241-243.
19. Мобильное плоскостопие у детей (обзор литературы) / В.М. Кенис [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. – № 2. – С. 241-243. – doi: 10.17816/PTORS2244-54.
20. Коробов, П.И. Плоскостопие: патогенез, клинические проявления и методы профилактики и лечения / П.И. Коробов // Вестник науки. – 2024. – № 5 – С. 1460-1467.
21. Коршунова, А.Л. Плоскостопие как признак системного вовлечения соединительной ткани / А.Л. Коршунова, Н.Н. Парфенова, Э.В. Земцовский // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 2. – С. 35-37.
22. Лечение деформации стоп у детей до 3 лет / И.В. Крестьяшин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 348-352. – doi: 10.18499/2070-478X-2020-13-4-348-352.
23. Лашковский, В.В. Детская и подростковая подиатрия современные подходы к диагностике и лечению заболеваний стоп / В.В. Лашковский, А.Г. Мармыш // Новости хирургии. – 2011. – № 2. – С. 94-100.
24. Магомедгаджиев, Р.М. Плоскостопие у детей / Р.М. Магомедгаджиев, К.А. Магомедов // Дневник науки. – 2019. – № 6. – С. 8.
25. Мансурова, Г.Ш. Особенности формирования опорно-двигательной системы у школьников: заболевания, причины и возможные пути коррекции / Г.Ш. Мансурова, С.В. Мальцев, И.В. Рябчиков // Практическая медицина. – 2019. – № 5. – С. 51-55.
26. Нарушения опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста / Г.Ш. Мансурова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2017. – № 5. – С. 187-191. – doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-187-191.
27. Мартынов, А.И. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 1. – С. 2-76. – doi: 10.14300/mnnc.2016.11001.
28. Мачнев, А.И. Исследование влияния показателей маркеров дисплазии и функциональной относительной силы мышц на наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата у юных футболистов различных игровых амплуа / А.И. Мачнев // Ученые записки университета Лесгафта. – 2016. – № 1. – С. 145-151 – doi: 10.5930/issn.1994-4683.2016.01.131.
29. Мелихов, Я.П. Актуальные вопросы развития плоскостопия и методы ее коррекции / Я.П. Мелихов / Universum: психология и образование. – 2017. – № 6. – С. 17-19
30. Постуральная роль стопы и ее нарушение при плоскостопии (обзор литературы) / А.А. Миронов [и др.] // РОЖ. 2020. № 1-2. – С. 147-157 – doi: 10.32885/2220-0975-2020-1-2-147-157.

31. От приобретённого плоскостопия до прогрессирующей коллапсирующей деформации стопы: обзор классификаций / А.К. Мурсалов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2025. – Т. 32, № 3. – С. 698-706. – doi: 10.17816/vto636196.
32. Недопекин, А.Е. Метод определения плоско-вальгусной деформации стопы на основе анализа изображения / А.Е. Недопекин, В.В. Жилин // Научный результат. Информационные технологии. – 2024. – № 4. – С. 65-73. – doi: 10.18413/2518-1092-2024-9-4-0-8.
33. К вопросу о формировании продольного свода стопы у детей / А.И. Перепелкин [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 32-36.
34. Петухова, Л.Н. Современный подход к анатомической оценке сводов стопы у детей / Л.Н. Петухова, А.В. Маргарян, А.А. Ткачук // Национальный вестник медицинских ассоциаций. – 2025. – № 3. – С. 42-45.
35. Прутовых, Д.Ю. Варианты лечения вальгусной деформации стоп у детей / Д.Ю. Прутовых // Scientist. – 2022. – № S4 – С. 19.
36. Современная рентгенологическая диагностика приобретенного плоскостопия взрослых / Н.С. Серова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – № 5. – С. 275-280. – doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280.
37. Анатомо-функциональные нарушения у детей с плоской стопой / А.В. Сертакова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 396-401.
38. Значимость различных критериев оценки стопы в диагностике плоскостопия у детей / А.В. Сертакова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 905-911.
39. Соловьев, А.Е. Диагностика и лечение врожденной плоско-вальгусной деформации стоп у детей / А.Е. Соловьев // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 4. – С. 28-31. – doi: 10.24412/2220-7880-2022-4-28-31.
40. Применение материалов из никелида титана для хирургической коррекции плосковальгусной деформации стоп у детей / Г.В. Слизовский [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2025. – № 2. – С. 4-9. – doi: 10.24412/2220-7880-2025-2-4-9.
41. Стяжкина С.Н. Врождённое плоскостопие как проявление дисплазии соединительной ткани / С.Н. Стяжкина, Л.И. Гадельшина, К.А. Мерзликина // StudNet. – 2021. – № 5. – С. 134.
42. Плоская стопа (pes planovalgus/flatfeet) детского возраста: современное состояние проблемы / М.Х. Тимаев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 165-168. – doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-165-168.
43. Распространенность костно-суставных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста / Н.Ю. Тихомирова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. – 2015. – № 2. – С. 59-63.
44. Тихомирова, Н.Ю. Влияние недифференцированной дисплазии на индивидуальные показатели здоровья лиц молодого возраста / Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, Н.П. Белозерова // Аспирант. – 2015. – № 5-2. – С. 11-15.
45. Тихомирова, Н. Ю. Влияние диспластического фенотипа на развитие суставного болевого синдрома / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 1. – С. 5-10.
46. Особенности суставного синдрома у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Ю. Тихомирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 6.
47. Улитко, Т.В. Относительная частота типов таранной кости с различными формами суставных поверхностей / Т.В. Улитко // FORCIPE. – 2023. – № 3S. – С. 80-81.
48. Теоретические и практические аспекты использования 3D-печатной и серийной ортопедической стельки у пациентов с симптоматическим плоскостопием / Н.А. Умаров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 12. – С. 154-157.
49. Храмцов, П.И. Совершенствование критериев комплексной оценки состояния стопы при профилактических медицинских осмотрах детей и подростков / П.И. Храмцов, А.С. Седова, Н.О. Березина // Российский педиатрический журнал. – 2020. – № 4. – С. 259-264. – doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-4-259-264.
50. Распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани среди пациентов с плоскостопием / А.А. Чекушин [и др.] // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 72-73.
51. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта / А. А. Чернова [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 27-34. – doi: 10.18565/therapy.2020.6.27-34.
52. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у подростков / В.Р. Шашмурина [и др.] // Российский остеопатический журнал. – 2023. – № 2. 119-133. – doi: 10.32885/2220-0975-2023-2-119-133.
53. Функциональное плоскостопие у взрослых: причины развития, методы консервативного и оперативного лечения / Б. Шаровов [и др.] // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. – 2023. – № 10. – С. 22-25.
54. Щеколова, Н.Б. Эффективность лечебно-диагностических технологий при консервативном лечении ортопедической патологии у детей / Н.Б. Щеколова, Л.В. Лихачева, В.И. Печерский // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 96-100.
55. Эранов, Н.Ф. Диагностика и лечения плоскостопия у детей / Н.Ф. Эранов, Ш.Н. Эранов // Re-health journal. – 2020. – № 2-2. – С. 60-62. – doi: 10.24411/2181-0443/2020-10051.
56. Критерии диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани и задержки полового развития у детей и подростков / М.В. Яворская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 8. – С. 111-117.


## REFERENCES


1. Averyanova NI, Pristupova VV, Semerikova AI, Starkova IL. Prevalence and structure of foot deformities in primary school children. Perm medical journal. 2019;36(6):33-40. doi: 10.17816/pmj36633-40. (in Russ)
2. Valitova KV, Portnova EA, Styazhkina SN. Connective tissue dysplasia in surgery. StudNet. 2021;4(5):75. (in Russ)
3. Winderlich ME, Shchekolova NB. Features of the formation of mild neuroorthopedic pathology in children and adolescents. Ural Medical Journal. 2020;(11):102-106. doi: 10.25694/URMJ.2020.11.27. (in Russ)
4. Vinukov SA, Chernomortseva ES, Chernomortsev SE, Chueva TV. Actual aspects of anatomical and functional changes of flat - valgus deformity of the foot in children. Innovative Scientific Research. 2023;(1 Pt 2):15-23. doi: 10.5281/zenodo.7607834. (in Russ)
5. Gatskan OV. Flat feet treatment: a review of Russian literature. Meždunarodnyj naučno-issledovatel'skij žurnal [International Research Journal]. 2021;(1 Pt 3):15-23. doi: 10.23670/IRJ.2021.103.1.056. (in Russ)
6. Gatskan OV. Causes of flat feet in the modern world. Dnevnik Nauki [Science Diary]. 2020;(7):3. (in Russ)
7. Goloshubina VV, Moskovskiy SN, Bereznikov AV, Konev VP. New approaches to diagnostics and treatment of dysplasia connective tissue. Omsk Scientific Bulletin. 2010;(1):30-32. (in Russ)
8. Demidov RO, Lapshina SA, Yakupova SP, Mukhina RG. Connective tissue dysplasia: current approaches to the clinic, diagnosis and treatment. Practical Medicine. 2015;(4 Pt 2):37-40. (in Russ)
9. Dzhuraev DR, Sergeev KS, Zubik GV, Orlov SA. Varianty ploskostopiya u detey doshkol'nogo I mladshego shkol'nogo i vozrasta [*Variants of Flatfoot in Preschool and Primary School-Aged Children*]. Universitetskaya Meditsina Urala [University Medicine of the Urals]. 2024;10(3):8-10. (in Russ)
10. Dimitrieva AYu, Kenis VM, Klychkova IYu, Sapogovskiy AV, Kozhevnikov VV. Results of the first Russian Delphi survey on the diagnosis and treatment of flatfoot in children. Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2023;11(1):49-66. doi: 10.17816/PTORS112465. (in Russ)
11. Zhanaspaev MA, Bokembaev NA, Tlemisov AS, Toktarov EN, Dzhunusov TG, Bokembaeva AA, Rakhanskaya YeV. Modern methods of diagnosis and treatment of static deformity of theforefoot. Literature review. Nauka I Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020;22(5):31-46. doi: 10.34689/SH.2020.22.5.003. (in Russ)

12. Zatravkina TYu, Rubashkin SA, Dokhov MM. Pediatric flatfoot: etiopathogenesis and diagnostics. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2018;14(3):389-395. (in Russ)
13. Zemtsovsky EV, Korshunova AL, Belousova TI, Lobanov MYu, Ubels MA, Krasavina DA, Parfenova NN. Flat feet and osteoporosis as a sign of systemic involvement connective tissue in young adults. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre Bulletin. 2013;(4):56-61. (in Russ)
14. Zolotova NN, Ni GV, Buriev MN, Norbekova ShM. Staticheskoe ploskostopie v ego istoricheskom razvitii [Static Flatfoot in Its Historical Development]. Young Scientist. 2016;(22):99-102. (in Russ)
15. Zubik GV, Polyakov NA, Otoyan GS, Kolomys VE. Vzaimozavisimost' biomekhaniki khod'by i morfologii stopy u cheloveka [Interdependence of Gait Biomechanics and Foot Morphology in Humans]. Universitetskaya Meditsina Urala [University Medicine of the Urals]. 2024;10(2):73-75. (in Russ)
16. Ivanov VA, Gelevan II, Bolokhova PN. Flatfoot. Causes, pathogenesis and prophylaxis of the disease. Integrativnye tendentsii v meditsine i obrazovanii [Integrative Trends in Medicine and Education]. 2022;3:25-30. (in Russ)
17. Inzel TN. Diagnostic value of phenotipic markers of the pathology of the bone and joint system of locomotor device, assotiate with syndrome of dysplasia of the connecting tissue in persons of young age. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2007;74(7):41-42. (in Russ)
18. Kapustin AG, Nikiforova AV. Profilaktika i korrektsiya staticheskogo ploskostopiya u detei 5-7 let [Prevention and Correction of Static Flatfoot in Children Aged 5-7 Years]. In: Sovremennye obrazovatel'nye praktiki v studencheskikh issledovaniyakh [Modern Educational Practices in Student Research]: Sbornik materialov I Mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Kirov: Mezhregional'nyi tsentr innovatsionnykh tekhnologii v obrazovanii; 2023. p. 241-243. doi: 10.24412/cl-37132-2023-1-241-243. (in Russ)
19. Kenis V, Lapkin Yu, Husainov R., Sapogovskiy A. Flexible flatfoot in children (review). Pediatric Traumatology, Orthopaedics And Reconstructive Surgery. 2014;2(2):44-54. doi: 10.17816/PTORS2244-54. (in Russ)
20. Korobov PI. Flat feet: pathogenesis, clinical manifestations and methods of prevention and treatment. Science Bulletin. 2024;3(5):1460-1467. (in Russ)
21. Korshunova AL, Parfenova NN, Zemtsovsky EV. Flat foot as a sign of systemic involvement of connective tissue. Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples. 2013;(2):35-37. (in Russ)
22. Krestyashin IV, Razumovskiy AYu, Krestyashin VM, Kuzhelivskiy II. Treatment deformity of the feet under 3 years old children. Journal of experimental and clinical surgery. 2020;13(4):348-352. doi: 10.18499/2070-478X-2020-13-4-348-352. (in Russ)
23. Lashkovskiy VV, Marmysh AG. Detskaya i podrostkovaya podiatriya sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy stop [Pediatric and adolescent podiatry: modern approaches to diagnosis and treatment of foot disorders]. Surgery News. 2011;19(2):94-100. (in Russ)
24. Magomedgadzhiev RM, Magomedov KA. Flat feet in children. Dnevnik Nauki [Science Diary]. 2019;(6):8. (in Russ)
25. Mansurova GSh, Maltsev SV, Ryabchikov IV. Features of formation of the musculoskeletal system in schoolchildren: diseases, causes and possible ways of correction. Practical Medicine. 2019;17(5):51-55. (in Russ)
26. Mansurova GSh, Ryabchikov IV, Maltsev SV, Zotov NA. Violations of the musculoskeletal system in school-age children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017;62(5):187-191. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-187-191. (in Russ)
27. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV, Viktorova IA, Gromova OA, Drokina OV, Druk IV, Dubilei GS, Il'inykh AA, Kudinova EG, Lisichenko OV, Loginova EN, Lyalyukova EA, Nagaeva TA, Nadei EV, Plotnikova OV, Ponomareva DA, Semenkin AA, Smol'nova TYu, Stepura OB, Suvorova AV, Troshin IYu, Shupina MI, Yakovlev VM. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Medical News of North Caucasus. 2016;11(1):2-76. doi: 10.14300/mnnc.2016.11001. (in Russ)
28. Machnev AI. Esearch of influence of markers of dysplasia and functional relative strength of the muscles on the existence of the diseases of the locomotor apparatus among the young football players with various game roles. Scientific Notes of PF. Lesgaft University. 2016;(1):145-151. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2016.01.131.p145-151. (in Russ)
29. Melikhov Ya. Actual questions flatfoot's evolution and methods it's correction. UNIVERSUM: Psychology and Education. 2017;(6):17-19. (in Russ)
30. Mironov AA, Khalili VD, Potekhina YuP, Pervushkin ES. Postural role of the foot and its disturbance in case of fl at feet (literature review). Russian Osteopathic Journal. 2020;(1-2):147-157. doi: 10.32885/2220-0975-2020-1-2-147-157. (in Russ)
31. Mursalov AK, Ivanov KS, Dzyuba AM, Rogova MS. From acquired flatfoot to progressive collapsing foot deformity: a review of classifications. NN Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2025;32(3):698-706. doi: 10.17816/vto636196. (in Russ)
32. Nedopekin AE, Zhilin VV. Method for determining flat-valgus deformity of the foot based on image analysis. Research result. Information technologies. 2024;9(4):65-73. doi: 10.18413/2518-1092-2024-9-4-0-8. (in Russ)
33. Perepelkin AI, Mandrikov VB, Krayushkin AI, Atroschenko ES. To the question of the formation of the longitudinal arch of the foot in children. Volgograd Scientific Medical Journal. 2016;(1):32-36. (in Russ)
34. Petukhova LN, Margaryan AV, Tkachuk AA. A modern approach to anatomical assessment of children's foot arches. National bulletin of medical associations. 2025;2(3):42-45. (in Russ)
35. Prutovykh DYu. Varianty lecheniya val'gusnoy deformatsii stop u detey [Treatment options for valgus foot deformity in children]. Scientist (Russia). 2022;(S4):19. (in Russ)
36. Serova NS, Belyaev AS, Bobrov DS, Ternovoy KS. Modern X-ray diagnosis of adult acquired flatfoot deformity. Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology). 2017;98(5):275-280. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280. (in Russ)
37. Sertakova AV, Dokhov MM, Rubashkin SA, Timaev MKh. Anatomic and functional disorders in children with flatfoot. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2018;14(3):396-401. (in Russ)
38. Sertakova AV, Rubashkin SA, Timaev MKh, Dokhov MM, Korshunova GA, Zvereva KP, Agafonova NYu. Significance of estimation criteria in pediatric flatfoot. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2020;16(4):905-911. (in Russ)
39. Solov'ev AE. Evaluation and treatment for inborn flat-valgus deformity in children's feet. Medical Newsletter of Vyatka. 2022;(4):28-31. doi: 10.24412/2220-7880-2022-4-28-31. (in Russ)
40. Slizovsky GV, Trushin PV, Marchenko ES. Application of titanium nickelide implants for surgical correction of planovalgus foot deformity in children. Medical Newsletter of Vyatka. 2025;(2):4-9. doi: 10.24412/2220-7880-2025-2-4-9. (in Russ)
41. Styazhkina SN, Gadelshina LI, Merzlikina KA. Congenital flat feet as a manifestation of connective tissue dysplasia. StudNet. 2021;4(5):134. (in Russ)
42. Timaev MK, Sertakova AV, Kurkin SA, Rubashkin SA. The flat foot of children age: actual state of problem. Russian Medicine. 2017;23(3):165-168. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-165-168. (in Russ)
43. Tikhomirova NYu, Eliseeva LN, Baste ZA, Malkhasyan IG. The prevalence of osteo-articular signs undifferentiated connective tissue dysplasia in young people. Sovremennaya Nauka: Aktual'nye Problemy I Puti Ikh Resheniya [Modern Science: Current Problems and Ways to Solve Them]. 2015;(2):59-63. (in Russ)
44. Tikhomirova NY, Eliseeva LN, Belozerova NP. The influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on individual health outcomes in young people. Aspirant [Graduate Student]. 2015;(5 Pt 2):11-15. (in Russ)
45. Tikhomirova NYu, Eliseeva LN, Zhdamarova OI. Influence of dysplastic phenotype on the development of joint pain syndrome. Bulletin of Dagestan State Medical Academy. 2022;(1):5-10. (in Russ)

46. Tikhomirova NYu, Eliseeva LN, Malkhasyan IG, Baste ZA. Features articular syndrome in young patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern problems of science and education. 2015;(3):6. (in Russ)
47. Ulitko TV. Otnositel'naya chastota tipov tarannoy kosti s razlichnymi formami sustavnykh poverkhnostey [Relative frequency of talus bone types with different joint surface shapes]. Forcipe. 2023;6(S3):80-81. (in Russ)
48. Umarov NA, Nurmeev NN, Nurmeev IN, Ryabchikov IV, Kadreev AG, Gilmutdinov MR, Osipov AU. Theoretical and practical aspects of the use of 3d-printed and serial orthopedic insoles in patients with symptomatic flatfoot. Ural Medical Journal. 2019;(12):154-157. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.31. (in Russ)
49. Khramtsov PI, Sedova AS, Berezina NO. Improving the criteria for a comprehensive assessment of the foot condition during preventive medical examinations of children and adolescents. Russian Pediatric Journal. 2020;23(4):259-264. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-4-259-264. (in Russ)
50. Chekushin AA, Al'bakri R, Morozov DA, Bubyakin DN. Rasprostranennost' nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani sredi patsientov s ploskostopiem [Prevalence of undifferentiated connective tissue dysplasia among patients with flatfoot]. Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the North State Medical University]. 2013;(2):72-73. (in Russ)
51. Chernova AA, Nikulina SYu, Matyushin GV, Lebedeva II. Signs of connective tissue dysplasia and the gene for endothelial nitric synthase type 3 (NOS3) in case of Wolff-Parkinson-White syndrome. Therapy. 2020;(6):27-34. doi: 10.18565/therapy.2020.6.27-34. (in Russ)
52. Shashmurina VR, Mishutina OL, Postnikov MA, Shashmurina AB, Dmitrieva EV, Parfenov RV. Phenotypic signs of connective tissue dysplasia in adolescents. Russian Osteopathic Journal. 2023;(2):119-133. doi: 10.32885/2220-0975-2023-2-119-133. (in Russ)
53. Sharov B, Karabaev J, Khojashev M, Alexey VI. Functional flat feet in adults: causes of development, methods of conservative and surgical treatment. Voprosy ekspertizy i kachestva meditsinskoy pomoshchi [Issues of Medical Care Expertise and Quality]. 2023;(10):22-25. (in Russ)
54. Schekolova NB, Lihacheva LV, Pechersky VI. Major efficacy endpoints in the concervative treatment of orthopedic pathology in children. Ural Medical Journal. 2012;(7):96-100. (in Russ)
55. Eranov NF, Eranov ShN. Diagnosis and treatment of flatness in children. Re-Health Journal. 2020;(2 Pt 2):60-62. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10051. (in Russ)
56. Yavorskaya MV, Kravtsov YA, Kildiyarova RR, Kucherov VA. Criteria for diagnostics of displays of connecting tissue and delay of sexual development in children and adolescents. Ural Medical Journal. 2017;(8):111-117. (in Russ)

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

**В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:**

**1. Официальное направление от учреждения**
**2. Статья**
**3. Резюме и ключевые слова**
**4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

**Требования к оформлению документов**

**1. Статья должна сопровождаться направлением** на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

**2. Оформление статьи.**

• На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

• Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

• Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы; 12) references. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

• Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

• Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Должна использоваться международная система единиц СИ.

• Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

• Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

**• Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Для литературного обзора - не менее 50 источников Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.**

**3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках**, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть структурированным и информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

**4. Сведения об авторах статьи.**

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, должность, звание, место работы, полный адрес организации (кафедры), ORCID, телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для автора, ответственного за переписку с редакцией, обязательно указание номера мобильного телефона.

**5. Требования к иллюстрациям.**

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

**Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.**

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ ***С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте*** **http://www.mvb-bsmu.ru**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 30.06.2026 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Усл.-печ. л. 12,67. Тираж 500 экз. Заказ № 76.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России