

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 3 2025

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гиляева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авернирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Ярославль)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сенча Александр Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Фомина Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Казань)

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

С.И. ГАЖВА, Р.С. МАТВЕЕВ, Я.А. ЖИРНОВА, Н.Ю. УРУКОВ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОБРАЩАЕМОСТИ ЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА

Ключевые слова: предраковые заболевания полости рта, онкопатология, онкоскрининг, онконастороженность, рак полости рта.

Для повышения качества оказания стоматологической помощи необходим анализ стоматологической заболеваемости и установления причин обращаемости за стоматологической помощью. Особый интерес в структуре стоматологической заболеваемости представляют пациенты с заболеваниями слизистой оболочки, которые являются причиной развития предраковой и онкопатологии, что в дальнейшем приводит не только к значительному ухудшению качества жизни населения, в том числе и трудоспособного возраста, но и к увеличению его смертности.

Цель исследования – анализ первичной обращаемости пациентов за специализированной стоматологической помощью в АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были отобраны медицинские карты стоматологического больного (форма 043/у) пациентов, получавших лечение в АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии в период с 1 января 2024 г. по 31 декабря 2024 г. Также использовались данные, представленные в Медицинской информационной системе «Статистика». На основе собранных материалов была составлена база данных для дальнейшего анализа полученных данных по выбранным параметрам: пол и возраст пациентов, вид стоматологической помощи (неотложная или плановая), нозологии, установленные на момент обращения, соответствующие кодам по МКБ-10.

Результаты. Всего за 2024 г. в АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии обратились за медицинской помощью 24 451 пациент: мужчин – 9 919 (40,57%), женщин – 14 532 (59,43%). Наибольшую по численности группу составили пациенты самого трудоспособного возраста: 30–49 лет (31,06%) и 50–69 лет (24,21%). Во всех возрастных группах наблюдалось преобладание женщин. Такая же тенденция наблюдалась и при анализе половозрастного состава первично обратившихся стоматологических пациентов по виду оказываемой медицинской помощи. При этом среди пациентов с неотложными состояниями достоверных отличий между мужчинами и женщинами не отмечено. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта составила менее 1% от всех первично обратившихся в Республиканскую стоматологическую поликлинику – 160 человек (0,07%), что говорит о низкой обращаемости пациентов за стоматологической помощью при данной патологии. При этом тенденции к снижению показателей распространенности злокачественных новообразований полости рта, выявляемости на поздних стадиях, летальности на территории Чувашской Республики нет.

Вывод. При сохраняющейся тенденции к лидированию воспалительных заболеваний органов полости рта среди причин первичной обращаемости населения за специализированной стоматологической помощью выявлена низкая обращаемость пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, прежде всего предопухолевыми, на фоне высокой распространенности злокачественных новообразований полости рта на территории Чувашской Республики.

Введение. Одной из стратегических задач здравоохранения является здоровьесбережение, продление активного возраста населения и снижение смертности от соматической патологии, в том числе и от онкологических заболеваний [8]. Стоматологическая помощь – самый востребованный вид медицинских

услуг из-за высокой распространенности заболеваний полости рта среди населения России [4, 12]. Для повышения качества оказания стоматологической помощи необходим анализ стоматологической заболеваемости и установления причин обращаемости за стоматологической помощью. Особый интерес в структуре стоматологической заболеваемости представляют пациенты с заболеваниями слизистой оболочки, которые являются причиной развития предраковой и онкопатологии, что в дальнейшем приводит не только к значительному ухудшению качества жизни населения, в том числе и трудоспособного возраста, но и к увеличению смертности [11].

Несмотря на то, что злокачественные новообразования (ЗНО) полости рта являются заболеваниями видимой локализации, к сожалению, большинство из них регистрируются на III и IV стадиях, а частота их встречаемости достигает 60%, что приводит к неблагоприятному прогнозу заболевания, длительному лечению с последующей системной реабилитацией [6, 7].

Согласно данным Московского научно-исследовательского института П.А. Герцена, опубликованным в 2024 г., распространенность ЗНО полости рта (C01-09) в Российской Федерации в 2023 г. составила 31,9 на 100 тыс. населения. При этом на территории Чувашской Республики в 2023 г. зарегистрировано 72 пациента с ЗНО полости рта (C01-09), диагноз у которых подтвержден посредством морфологической верификации. Из них имели стадию заболевания: I – 11,1%, II – 12,5%, III – 25,0%, IV – 48,6%, на фоне годичной летальности – 30,8% случаев [6].

По данным главного внештатного специалиста онколога Минздрава России профессора А.Д. Каприна, ежегодно в России регистрируется 9 500 новообразований слизистой оболочки рта, подавляющая часть из которых развивается из орально-потенциальных расстройств, способных к малигнизации, патологических процессов воспалительного характера, факультативных и облигатных предраков. Отсутствие патогномичных симптомов, присущих конкретной патологии, разнообразие предикторов, способствующих трансформации патологических процессов, бессимптомное их течение не только вызывают трудности в диагностике, но и приводят к врачебным ошибкам и неблагоприятным исходам [1, 6].

Также неуклонный рост ЗНО полости связан с распространенностью у пациентов управляемых факторов риска, достоверно индуцирующих канцерогенез: курение, систематическое употребление алкоголя, инфицированность вирусами папилломы человека и Эпштейна–Барра. Все это свидетельствует о необходимости внедрения эффективных методов профилактики с целью формирования здорового образа жизни [3, 5, 9, 10].

Отсутствие онконастороженности как у врачей, так и у пациентов на фоне низкого уровня онкоскрининга и ограниченное применение методов ранней диагностики онкопатологии в условиях амбулаторного приема актуализируют необходимость поиска и разработки отечественных методик, защищенных технологическим суверенитетом, и внедрения их в стоматологическую практику на постоянной основе, примером которой является разработка и внедрение метода компрессионной оптической когерентной эластографии на базе Приволжского исследовательского медицинского института [13].

Ранняя диагностика новообразований полости рта в Чувашской Республике осуществляется преимущественно в амбулаторно-поликлинических условиях АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии (далее – РСП), которая входит в республиканский кластер и имеет 6 филиалов,

3 из которых находятся в городах республиканского значения – Канаше, Шумерле и Алатыре.

Цель исследования – анализ первичной обращаемости пациентов за специализированной стоматологической помощью в РСР.

Материалы и методы. Отобраны медицинские карты стоматологического больного (форма 043/у) пациентов, получавших лечение в РСР в период с 1 января 2024 г. по 31 декабря 2024 г., в количестве 24 451. Также использовались данные, представленные в медицинской информационной системе (МИС) «Статистика». Критерии оценки: пол и возраст пациентов, вид стоматологической помощи (неотложная или плановая), нозологии, установленные на момент обращения, соответствующие кодам по МКБ-10. Разделение на возрастные группы было проведено в соответствии с рекомендациями М.Н. Бантьевой, Н.С. Прилипко (2013) [2]. На основе собранных материалов была составлена база данных для дальнейшего анализа по выбранным параметрам. Методы анализа – аналитический, статистический.

Для обработки массива полученных данных применялись статистические методы с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего за 2024 г. в РСР обратились за медицинской помощью 24 451 пациент: мужчин – 9 919 (40,57%), женщин – 14 532 (59,43%).

Все пациенты были распределены на возрастные группы: лица до 17 лет, 18–29 лет, 30–49 лет, 50–69 лет, 70 лет и старше. Процентное соотношение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

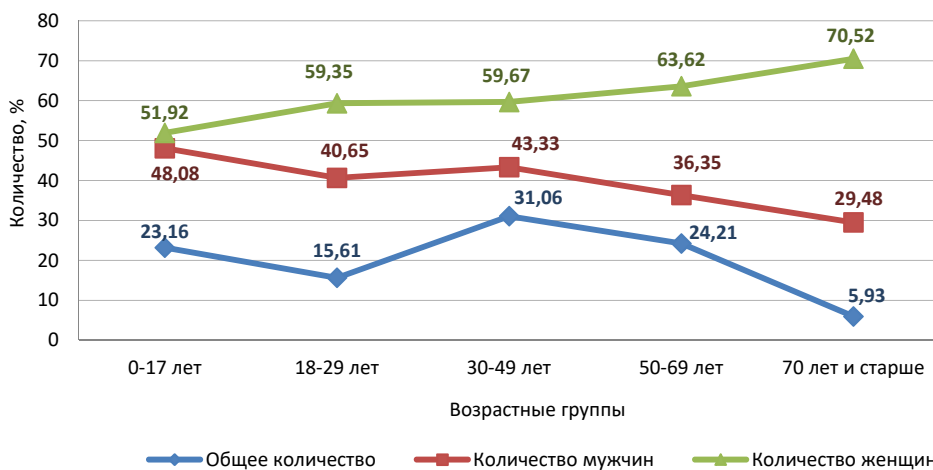


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Среди пациентов преобладали лица возрастных групп 30–49 лет (31,06%) и 50–69 лет (24,21%), тогда как группа старше 70 лет (5,93%) была наименее представленной.

Во всех возрастных группах наблюдалось преобладание женщин.

Максимальный разрыв регистрировался в группе пациентов старше 70 лет (в 2,39 раза). К возрасту до 18 лет он снизился до минимума (табл. 1).

Таблица 1

Распределение первичных пациентов по возрастным группам и полу

Показатель	Возрастные группы									
	0–17 лет		18–29 лет		30–49 лет		50–69 лет		70 и старше	
	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин
Количество пациентов, всего	2 724	2 941	1 552	2 266	3 063	4 532	2 152	3 767	428	1 024
Количество от общего числа первично обратившихся пациентов, %	11,26	12,02	6,35	9,27	12,53	18,54	8,80	15,41	1,75	4,19

Такая же тенденция наблюдалась и при анализе половозрастного состава первично обратившихся стоматологических пациентов по виду оказываемой медицинской помощи (табл. 2).

Таблица 2

Распределение первичных пациентов по виду помощи, %

Вид помощи	Показатель	Возрастные группы									
		0–17 лет		18–29 лет		30–49 лет		50–69 лет		70 и старше	
		муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин	муж-чин	жен-щин
Плановая	Доля первичных пациентов от количества пациентов в данной возрастной группе	33,95	38,61	29,86	47,3	29,11	47,72	25,40	49,38	19,83	50,90
	Доля первичных пациентов от общего количества первичных пациентов в данной возрастной группе	7,86	8,95	4,66	7,39	9,04	14,82	6,15	11,96	1,18	3,02
Неотложная	Доля первичных пациентов от количества пациентов в данной возрастной группе	14,14	13,31	10,79	12,05	11,22	11,96	10,94	14,27	9,64	19,62
	Доля первичных пациентов от общего количества первичных пациентов в данной возрастной группе	3,28	3,08	1,69	1,88	3,48	3,71	2,65	3,46	0,57	1,17

Так, в группе старше 70 лет более половины женщин (50,90%) обращались за помощью в плановом порядке. Это был самый высокий показатель среди всех групп. При этом среди пациентов с неотложными состояниями достоверных отличий между мужчинами и женщинами не отмечалось. Исключение составила самая старшая возрастная группа, где при обращении по неотложным показаниям женщины существенно преобладали – в 2,1 раза.

Структура нозологий среди первично обратившихся в РСП пациентов представлена в табл. 3.

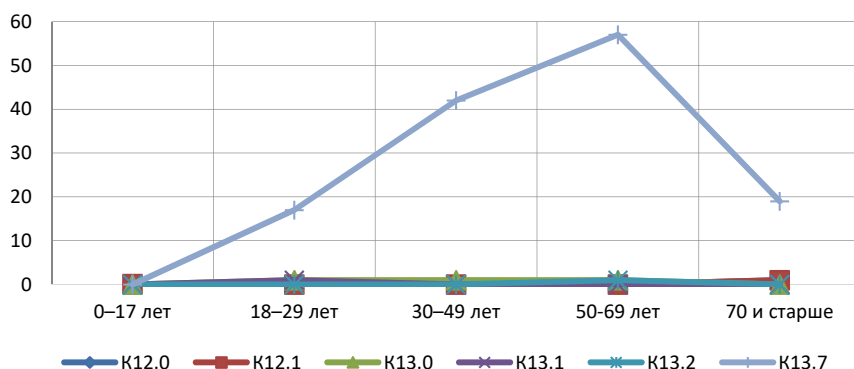
Наиболее распространенными нозологическими формами являлись кариес (39,33%) и его осложнения: пульпит (15,91%) и апикальный периодонтит (13,47%). На воспалительные заболевания пародонта пришлось 12,1%.

Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) составила менее 1% от всех первично обратившихся в РСП – 160 человек (0,07%) (рис. 2).

Таблица 3

Распространенность нозологических форм
в структуре стоматологической обращаемости

Код по МКБ-10	Диагноз по МКБ-10	Количество	
		абс.	%
[K00.0]	Аденития	3	0,01
[K01.0]	Ретенцированные зубы	20	0,08
[K02.0]	Кариес эмали	1	0,004
[K02.1]	Кариес дентина	8 072	33,01
[K02.8]	Другой кариес зубов	1 545	6,32
[K03.0]	Повышенное стирание зубов	486	1,99
[K03.6]	Отложения [наросы] на зубах	1 169	4,78
[K03.8]	Другие уточненные болезни твердых тканей зубов	714	2,92
[K04.0]	Пульпит	3 890	15,91
[K04.4]	Острый апикальный периодонтит пульпарного происхождения	2	0,008
[K04.5]	Хронический апикальный периодонтит	3 293	13,47
[K05.1]	Хронический гингивит	291	1,19
[K05.2]	Острый пародонтит	282	1,15
[K05.3]	Хронический пародонтит	2 281	9,33
[K06.1]	Гипертрофия десны	106	0,43
[K07.2]	Аномалии соотношений зубных дуг	6	0,02
[K07.6]	Болезни височно-нижнечелюстного сустава	26	0,1
[K09.0]	Кисты, образовавшиеся в процессе формирования зубов	2	0,008
[K10.2]	Воспалительные заболевания челюстей	1 530	6,26
[K10.3]	Альвеолит челюстей	40	0,16
[K10.8]	Другие уточненные болезни челюстей	12	0,05
[K12.0]	Рецидивирующие афты полости рта	12	0,05
[K12.1]	Другие формы стоматита	8	0,03
[K13.0]	Болезни губ	3	0,01
[K13.1]	Прикусывание щеки и губ	1	0,004
[K13.2]	Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык	1	0,004
[K13.7]	Другие и неуточненные поражения слизистой оболочки полости рта	135	0,55
[L02.0]	Абсцесс кожи, фурункул и карбункул лица	1	0,004
[L04.0]	Острый лимфаденит лица, головы и шеи	1	0,004
[S02.51]	Перелом зуба открытый	1	0,004
[S02.6]	Перелом нижней челюсти	11	0,04
[S02.61]	Перелом нижней челюсти открытый	2	0,008
[S03.2]	Вывих зуба	1	0,004
[Z01.2]	Стоматологическое обследование	476	1,95
[Z33]	Состояние, свойственное беременности	7	0,03
[Z54.0]	Период выздоровления после хирургического вмешательства	19	0,08
[G50.8]	Другие поражения тройничного нерва	1	0,004

Рис. 2. Распространенность нозологических форм заболеваний слизистой оболочки
в структуре стоматологической обращаемости, абс.

Как видно из рис. 2, чаще всего патология СОПР шифровалась по МКБ-10 как K13.7 – «Другие и неуточненные поражения слизистой оболочки полости рта».

Больше всего по поводу заболеваний СОПР обращались пациенты в возрасте 50–69 лет (0,25%), из них мужчин – 14 (0,06%), женщин – 43 (0,19%). Вторая по численности пациентов, имеющих заболевания слизистой оболочки полости рта, группа 30–49 лет (0,18%), из них мужчин – 11 (0,04%), женщин – 32 (0,13%). Пациенты 70 лет и старше – 19 человек (1,31%) – все женщины.

Среди возрастной группы 0–17 лет самыми распространенными нозологическими формами оказались K12.0 – «Рецидивирующие афты полости рта», диагностированные у 11 человек (0,05%), из них мальчиков – 6 (0,02%), девочек – 5 (0,02%), а также K12.1 – «Другие формы стоматита» – у 7 пациентов (0,12%), среди которых 5 (0,02%) мальчиков и 2 (0,01%) девочки.

При непосредственном изучении медицинских карт пациентов, имеющих в документации шифры по МКБ-10 K12.0, K12.1, K13.0, K13.1, K13.2, K13.7, была проанализирована структура клинических диагнозов и выявлены как управляемые, так неуправляемые факторы высокого и очень высокого риска.

Наиболее частые патологические изменения СОПР: афтозный стоматит – 35 человек (21,88%), кандидоз – 19 (11,88%), герпетический стоматит – 10 (6,25%) (рис. 3).

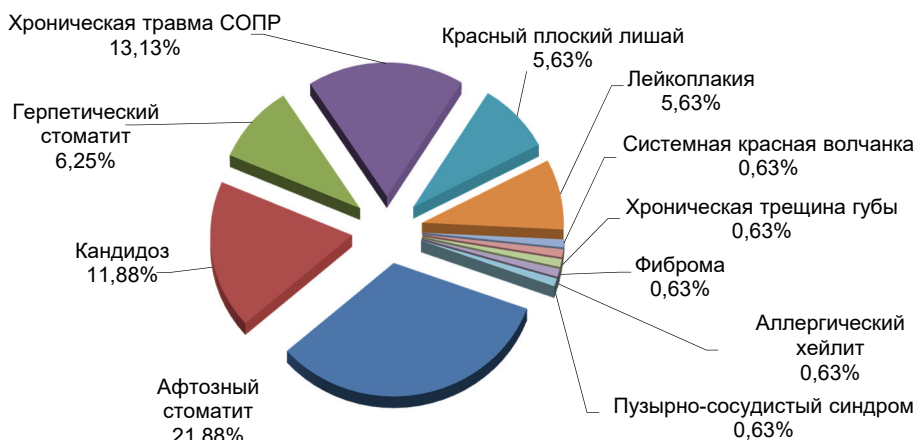


Рис. 3. Структура клинических диагнозов пациентов с заболеваниями СОПР

Предраковые заболевания СОПР, такие как хроническая травма (в том числе декубитальная язва), встречались у 21 человека (13,13%), красный плоский лишай (КПЛ) отмечался у 9 человек (5,63%), лейкоплакия (в том числе лейкоплакия Таппейнера) – 9 (5,63%), системная красная волчанка – 1 (0,63%), хроническая трещина губы – 1 (0,63%).

Выявлены также такие диагнозы, как фиброма – 1 (0,63%), аллергический хейлит – 1 (0,63%), пузырно-сосудистый синдром – 1 (0,63%).

У 51 человека (31,88%) диагноз «Заболевания СОПР» не был подтвержден в ходе клинически-инструментального обследования, но были выявлены факторы риска, которые в дальнейшем могут привести к патологическим изменениям СОПР (рис. 4).

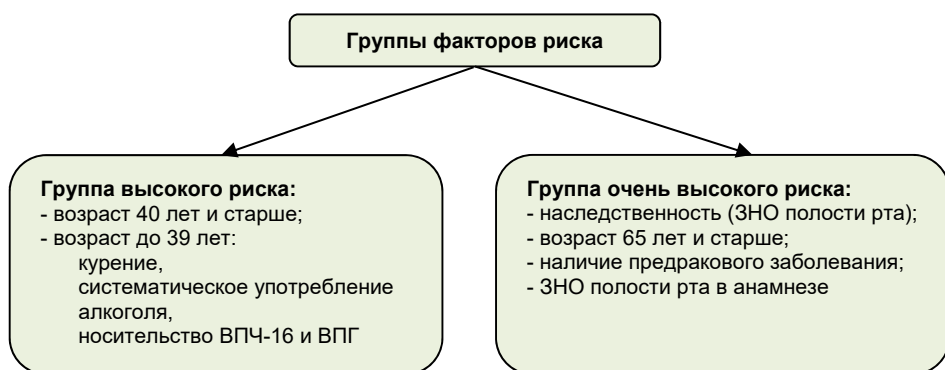


Рис. 4. Группы факторов риска

В группе высокого риска оказались: пациенты в возрасте 40 лет и старше – 67 человек (41,88%), пациенты до 39 лет, имеющие такие вредные привычки, как курение и систематический прием алкоголя, – 13 человек (8,13%). В группе пациентов очень высокого риска: пациенты в возрасте 65 лет и старше – 35 человек (21,88%), имеющих неблагоприятную наследственность в отношении ЗНО полости рта – 1 (0,06%), предраковые заболевания СОПР – 28 (17,5%) или ЗНО полости рта в анамнезе рта – 1 (0,06%). Носительство ВПГ и ВПЧ-16 не определялось.

В общей структуре первичной стоматологической заболеваемости населения Чувашской Республики заболевания СОПР составляют всего 0,07%, что говорит о низкой обращаемости пациентов за стоматологической помощью при данной патологии. При этом тенденции к снижению показателей распространенности ЗНО полости рта, выявляемости на поздних стадиях, летальности на территории Чувашской Республики нет.

При этом, несмотря на то, что почти в 1/3 случаев (31,88%) клинический диагноз не был подтвержден, из общего количества первично обратившихся почти все пациенты – 145 (90,63%) – имели в анамнезе факторы риска развития предраковой и онкологической патологии, что говорит о высокой их распространенности среди населения различных возрастных групп.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали, что при сохраняющейся тенденции к лидированию воспалительных заболеваний органов полости рта среди причин первичной обращаемости населения за специализированной стоматологической помощью выявлена низкая обращаемость пациентов с заболеваниями СОПР, прежде всего предопухолевыми, на фоне высокой распространенности ЗНО полости рта на территории Чувашской Республики.

Все это диктует необходимость создания новой клинико-организационной модели для решения задач ранней диагностики онкопатологии слизистой оболочки полости рта.

Литература

1. Анализ заболеваемости и тактика врача-стоматолога при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки рта / Э.Г. Борисова, А.М. Ковалевский, В.А. Железняк, Л.П. Полевая // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24, № 6. С. 53–57. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-53-57.
2. Бантьева М.Н., Прилипко Н.С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. Т. 32, № 4. С. 32–34.

3. *Белякова Е.Н.* Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 1. С. 92–99. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99.
4. *Гущин В.В., Воробьев В.В.* Кадровое обеспечение и объем стоматологической помощи пациентам старших возрастных групп // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. № 3. С. 290–300. DOI: 10.24412/2312-2935-2021-3-290-300.
5. *Даулетназаров Н.К., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В.* Обзор управляемых факторов риска развития злокачественных новообразований органов пищеварения // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025. Т. 24, № 1. С. 90–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-1-90-100.
6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
7. Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта / *Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, Е.О. Кудасова и др.* // Опухоли головы и шеи. 2023. Т. 13, № 24. С. 83–91. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91.
8. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации 26.12.2017 № 1640 (ред. от 27.12.2024) [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/all/115006>.
9. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения / *Л.М. Александрова, В.В. Старинский, А.Д. Каприн, Ю.В. Самсонов* // Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4, № 1. С. 74–80. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10.
10. Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки)/губы: современные терапевтические технологии / *В.А. Солодкий, Г.А. Панышин, В.Ю. Петровский и др.* // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № 1. С. 66–74. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-66-74.
11. Распространенность и проблемы организации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта (на примере Томской области) / *Д.Е. Михалев, О.Д. Байдик, М.Р. Мухамедов, П.Г. Сысолятин* // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 1. С. 79–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85.
12. Совершенствование оказания качественной стоматологической помощи взрослому населению в амбулаторно-поликлинических условиях / *С.Л. Калистратов, А.В. Фомина, М.В. Самойлова, А.А. Баштова* // Менеджмент в здравоохранении. 2025. № 2. С. 41–49. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-2-41-49.
13. *Plekhanov A.A., Gazhva S.I., Ibragimova Yu.S. et al.* Compression coherence elastography as a new tool for non-invasive identification of precancerous lesions of the oral mucosa. *Laserphysicsletters*, 2025, vol. 22(1), 015602. DOI: 10.1088/1612-202x/ad97b1.

ГАЖВА СВЕТЛАНА ИОСИФОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (stomfpkv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7145>; SPIN: 9564-4580).

МАТВЕЕВ РОМАН СТАЛИНАРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>; SPIN: 3311-6293).

ЖИРНОВА ЯНА АЛЕКСЕЕВНА – старший преподаватель кафедры ортопедической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yana.zhirnova2014@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4813-6569>; SPIN: 9955-2886).

УРУКОВ НИКОЛАЙ ЮРЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, главный врач, Республиканская стоматологическая поликлиника, Россия, Чебоксары (89276687339@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5472-2354>; SPIN: 9100-7173).

Svetlana I. GAZHVA, Roman S. MATVEEV, Yana A. ZHIRNOVA, Nikolay Yu. URUKOV

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF UPTAKING DENTAL TREATMENT BY PATIENTS WITH NEOPLASMS OF THE ORAL MUCOSA IN OUTPATIENT SETTINGS

Key words: precancerous diseases of the oral cavity, oncopathology, oncoscreening, oncological alertness, oral cancer.

To improve the quality of rendering dental care, it is necessary to analyze dental morbidity and to establish the reasons for seeking dental care. Of particular interest in the structure of dental morbidity are patients with diseases of the mucous membrane, which cause the development

of precancerous and oncopathology, which subsequently leads not only to a significant deterioration in the quality of life of the population, including those of working age, but to an increase in mortality as well.

The purpose of the study was to analyze uptaking specialized dental treatment at the AI "Republican Dental Clinic" under the Health Ministry of Chuvashia.

Materials and methods. To achieve this goal, the medical dental records (form 043/y) of patients treated at the AI "Republican Dental Clinic" under the Health Ministry of Chuvashia from January 1, 2024 to December 31, 2024 were selected. The data presented in the Medical Information System "Statistics" was also used. Based on the collected materials, a database was compiled for further analysis of the data obtained according to the selected parameters: gender and age of patients, type of dental care (emergency or routine), nosologies established at the time of treatment, corresponding to the ICD-10 codes.

Results. In total, 24,451 patients uptook medical care to the AI "Republican Dental Polyclinic" under the Health Ministry of Chuvashia in 2024: 9,919 men (40.57%), 14,532 women (59.43%). The largest group consisted of patients of the most able-bodied age: 30–49 years (31.06%) and 50–69 years (24.21%). Predominance of women was observed in all age groups. The same trend was observed when analyzing the gender and age composition of the first-time dental patients according to the type of medical care provided. At this, there were no significant differences between men and women among patients with urgent conditions. The prevalence of oral mucosa diseases was less than 1% of all those who applied to the Republican Dental Clinic for the first time – 160 persons (0.07%), which indicates a low incidence of patients seeking dental care for this pathology. At this, there is no tendency to decrease in the prevalence of malignant neoplasms of the oral cavity, late-stage detectability and mortality in the territory of the Chuvash Republic.

Conclusion. With the continuing trend towards the leading role of inflammatory oral cavity diseases among the causes of the primary seeking specialized dental care by the population, a low incidence of uptaking dental aid by patients with oral mucosal diseases, primarily precancerous ones, has been revealed against the background of a high prevalence of malignant oral neoplasms in the territory of the Chuvash Republic.

References

1. Borisova E.G., Kovalevskii A.M., Zheleznyak V.A., Polevaya L.P. *Analiz zabolevaemosti i taktiki vracha-stomatologa pri diagnostike predrakovykh zabolevaniy slizistoi obolochki rta* [Analysis of incidence and tactics of a dentist in the diagnosis of precancer diseases of the mouth mucosa]. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Pul's"*, 2022, vol. 24, no. 6, pp. 53–57. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-53-57.
2. Bant'eva M.N., Prilipko N.S. *Vozrastnye aspekty zabolevaemosti vzroslogo naseleniya po obrashchaemosti v ambulatorno-poliklinicheskie uchrezhdeniya* [Age aspects of adult morbidity based on health encounters at outpatient health care facilities]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2013, vol. 32, no. 4, pp. 32–34.
3. Belyakova E. N. *Faktory riska razvitiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy golovy i shei* [Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 92–99. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99.
4. Gushchin V.V., Vorob'ev V.V. *Kadrovoe obespechenie i ob'em stomatologicheskoi pomoshchi patsientam starshikh voznrastnykh grupp* [Staff supply and scope of dental care for older age patients]. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoi statistiki*, 2021, no. 3, pp. 290–300. DOI: 10.24412/2312-2935-2021-3-290-300.
5. Dauletazarov N.K., Vyazovichenko Yu.E., Torchinskii N.V. *Obzor upravlyaemykh faktorov riska razvitiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov pishchevareniya* [Review of Controllable Risk Factors for the Development of Malignant Neoplasms of the Digestive Organs]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2025, vol. 24, no. 1, pp. 90–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-1-90-100.
6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2023 godu* [The state of oncological care for the Russian population in 2024]. Moscow, 2024, 262 p.
7. Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. et al. *Nizkii stomatologicheskii status kak indikator malignizatsii slizistoi obolochki polosti rta* [Low level of the dental health as an indicator of malignant of the oral mucosa]. *Opukholi golovy i shei*, 2023, vol. 24, no. 24, pp. 83–91. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91.
8. *Postanovlenie Pravitel'stva 26.12.2017 N 1640 (red. ot 27.12.2024) "Ob utverzhdenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii "Razvitie zdavookhraneniya"* [Government Decree No. 1640 dated December 26, 2017 (ed. Dated December 27, 2024) "On approval of the State Program of the Russian Federation "Development of Healthcare""]. Available at: <http://government.ru/docs/all/115006>.
9. Aleksandrova L.M., Starinskii V.V., Kaprin A.D., Samsonov Yu.V. *Profilaktika onko-logicheskikh zabolevaniy kak osnova vzaimodeistviya onkologicheskoi sluzhby s pervichnym zvenom zdavookhraneniya* [Prevention of oncological diseases as the basis of interaction of oncological service with primary

link of health care]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 74–80. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10.

10. Solodkii V.A., Pan'shin G.A., Petrovskii V.Yu. et al. *Rak slizistoi obolochki organov polosti rta (rak yazyka, dna rta, nizhnei chelyusti, shcheki/guby: sovremennye terapevticheskie tekhnologii* [Cancer of the oral mucosa (cancer of the tongue, bottom of mouth, lower jaw, cheek)/lip: modern therapeutic technologies]. *Voprosy onkologii*, 2022, vol. 68, no. 1, pp. 66–74. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-66-74.

11. Mikhalev D.E., Baidik O.D., Mukhamedov M.R., Sysolyatin P.G. *Rasprostranennost' i problem organizatsii meditsinskoj pomoshchi patsientam s predrakovymi zabolevaniyami slizistoi obolochki polosti rta (na primere Tomskoi oblasti)* [Prevalence and organization problems of medical care to patients with precancerous oral cavity mucosa diseases (on the tomsk region example)]. *Opukhologovyy i shei*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 79–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85.

12. Kalistratov S.L., Fomina A.V., Samoilova M.V., Bashtova A.A. *Sovershenstvovanie okazaniya kachestvennoi stomatologicheskoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh* [Improving the provision of quality dental care for adults in outpatient and polyclinic settings conditions]. *Menedzhment v zdravookhraneni*, 2025, no. 2, pp. 41–49. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-2-41-49.

13. Plekhanov A.A., Gazhva S.I., Ibragimova Yu.S. et al. Compression coherence elastography as a new tool for non-invasive identification of precancerous lesions of the oral mucosa. *Laserphys-icsletters*, 2025, vol. 22(1), 015602. DOI: 10.1088/1612-202x/ad97b1.

SVETLANA I. GAZHVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (stomfpkv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7145>; SPIN: 9564-4580).

ROMAN S. MATVEEV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>; SPIN: 3311-6293).

YANA A. ZHIRNOVA – Senior Lecturer, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (yana.zhirnova2014@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4813-6569>; SPIN: 9955-2886).

NIKOLAY Yu. URUKOV – Candidate of Medical Sciences, Chief Medical Officer, Republican Dental Clinic, Russia, Cheboksary (89276687339@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5472-2354>; SPIN: 9100-7173).

Формат цитирования: Ретроспективный анализ обращаемости за стоматологической помощью пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта в условиях амбулаторного приема [Электронный ресурс] / С.И. Гажва, Р.С. Матвеев, Я.А. Жирнова, Н.Ю. Уруков // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 3. С. 1–10. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-1-10.

УДК 57+616.33
ББК 52.5,53.433,55.6

В.Н. ДИОМИДОВА, О.А. ЕФИМОВА

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ОПУХОЛИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА

Ключевые слова: аденокарцинома, желудок, гистология, морфология, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика.

Аденокарцинома – наиболее частый гистологический тип рака желудка, преимущественно выявляемый на поздних стадиях. Для разработки персонализированных подходов к лечению аденокарциномы желудка и улучшения долгосрочных клинических исходов у пациентов с этим заболеванием требуется повышение точности диагностики данного типа рака, в том числе посредством интеграции данных, полученных методами лучевой диагностики и гистоморфологического исследования.

Цель исследования – сравнительная морфометрическая оценка структуры опухоли при аденокарциноме желудка по результатам гистоморфологических и лучевых методов исследований.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных 365 пациентов с раком желудка, обследованных в период с 2022 по 2023 г. Все пациенты прошли ультразвуковое исследование желудка и компьютерную томографию органов брюшной полости. На разных этапах исследования всем пациентам также выполнялась фиброгастроудоденоскопия. Результаты диагностических процедур были подтверждены гистологически с помощью эндоскопических, послеоперационных и аутопсийных материалов. Произведена морфометрическая оценка структуры опухоли по таким параметрам, как толщина, протяженность и площадь поражения стенки желудка, рассчитанная по формуле эллипса. Применены стандартные методы статистического анализа медицинских данных в программе Microsoft Excel 2007.

Результаты. У пациентов с раком желудка в подавляющем большинстве случаев была диагностирована аденокарцинома (80,3%). Среди пациентов с данным видом рака преимущественно лица пожилого возраста. Заболеваемость чаще встречается у мужчин. Наиболее распространенной локацией является антральный отдел (34,8). Отмечено развитие множественного поражения (15,4%). Анализ морфометрических показателей аденокарциномы желудка по данным лучевых методов диагностики показал высокую чувствительность и точность ультразвукового исследования (98,7%, 97,5%) и компьютерной томографии (98,2%, 97,8%).

Выводы. Произведена сравнительная морфометрическая оценка структуры опухоли при аденокарциноме желудка по данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования желудка. Установлена высокая прямая связь показателей толщины желудочной стенки, протяженности и площади опухоли при аденокарциноме желудка. Информативность лучевых методов исследования в диагностике аденокарциномы желудка была сопоставима высокой.

Введение. Аденокарцинома (АК) – наиболее распространенный гистологический тип рака желудка (РЖ) [6, 10, 14]. J.A. Ajani et al. (2022) указывают на высокий процент случаев АК (до 95%) среди выявленных больных с РЖ [10]. Остальные гистологические типы РЖ выявляются реже [13, 15].

АК желудка преимущественно обнаруживают на поздних клинических стадиях с наличием глубокой инвазии в желудочную стенку [9, 11]. Фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) желудка является методом инструментальной диагностики РЖ, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, и произвести забор материала для гистоморфологического исследования. Однако биопсийный материал, взятый при ФГДС, не дает полноценного представления о степени опухолевой инвазии в стенку желудка [6, 7].

В отличие от ФГДС лучевые методы исследования, являясь неинвазивными, позволяют оценить толщину, протяженность опухоли при РЖ и вовлечение соседних органов в онкологический процесс [5]. Оценка степени инвазии РЖ

в слою желудочной стенки наиболее информативна при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желудка [11].

Анализ морфометрических показателей АК желудка с помощью лучевых методов исследования – компьютерной томографии (КТ) и УЗИ – является перспективным направлением в изучении структуры опухоли.

Цель исследования – сравнительная морфометрическая оценка структуры опухоли при АК желудка по результатам гистоморфологических и лучевых методов исследований.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных исследований пациентов с разными гистологическими типами РЖ, прошедших диагностику и лечение в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии в 2022–2023 гг.

Пациенты основной группы ($n = 365$, больные с РЖ) подразделены на группы N1 ($n = 293$) – группа пациентов с АК, N2 ($n = 72$) – пациенты с редкими гистологическими типами РЖ, в том числе с перстневидно-клеточным – 13,4% ($n = 49$), недифференцированным – 3,6% ($n = 13$), плоскоклеточным – 2,7% ($n = 10$).

Группу N3 ($n = 27$) составили лица без каких-либо заболеваний органов пищеварения.

Все пациенты с подозрением на РЖ прошли лучевые методы исследования желудка на дооперационном этапе:

- УЗИ желудка (Mindray Resona 7, Китай; датчики – конвексный – 3,5–5,0 МГц, линейный – 7–13,0 МГц),

- КТ органов брюшной полости и желудка (Light Speed VEX Plus 4, GE, США и Light Speed RT 16, GE, США).

Порядок применения методов лучевой диагностики зависел от клинической ситуации. В последующем все результаты КТ, УЗИ желудка изучены в сравнении с результатами гистоморфологического исследования эндоскопического биопсийного материала (у всех пациентов группы N1), послеоперационного и аутопсийного материалов (у 277 и 11 человек соответственно).

Ультразвуковое диагностическое изображение желудка, полученное с применением технологий двумерного серошкального сканирования, цветового доплеровского и энергетического картирования, эластографии сдвиговой волной с эластометрией, принято к анализу у 157 пациентов с АК.

Проанализированы результаты КТ с применением трехмерной реконструкции изображений желудка у 275 больных.

ФГДС желудка и двенадцатиперстной кишки проведена также всем пациентам (Olympus GIF-H185, Olympus GIF-H190, Olympus EVIS EXERA III CV-190 Plus) на разных этапах исследования в зависимости от клинической ситуации (до или после проведения лучевых методов исследования желудка).

Морфометрическая оценка толщины желудочной стенки (см) в пораженном АК отделе желудка была произведена путем измерения общей толщины стенки желудка и толщины отдельных слоев желудочной стенки в аксиальных и сагиттальных плоскостях сканирования при положении датчика строго перпендикулярно к исследуемому органу.

Протяженность опухолевого процесса по желудочной стенке (см) производилась с оценкой локализации опухоли по отделам, по стенкам (передняя

и задняя стенки, малая и большая кривизны) с учетом визуализации дифференцировки слоев. Границей опухолевого процесса и здоровой непораженной опухолью стенки считалась четкая дифференцировка всех слоев желудочной стенки.

Расчет площади опухолевого процесса (см²) по желудочной стенке произведен по формуле эллипса:

$$S = \frac{\pi l_{\max} l_{\min}}{4},$$

где $l_{\max}$ и $l_{\min}$ – длина максимальной и минимальной осей эллипса.

В оценке глубины прорастания опухолевого процесса при АК (см) учитывались сохранность дифференцировки слоев желудочной стенки и их толщина. Данный морфометрический показатель был основным критерием в оценке стадии опухолевого процесса.

Для статистического анализа проведены общепринятые методы подсчета медицинской статистики в программе «Microsoft Excel 2007». Для параметрических данных рассчитаны средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), t -критерий Стьюдента. Для непараметрических данных вычислена медиана (Me), доверительный интервал (ДИ) с 2,5–97,5%. Рассчитан коэффициент корреляции (ρ). Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты исследования. В основной группе обследованных нами среди больных РЖ установлено преобладание новообразований гистологического типа – АК – 80,3% ($N1$, $n = 293$).

Выявлено, что АК желудка в 2,2 раза чаще встречается у лиц мужского пола 68,9% ($n = 202$), чем у женского 31,1% ($n = 91$).

Первичная АК желудка, как у мужчин, так и у женщин, была выявлена преимущественно в преклонном возрасте, но мужчины были несколько моложе ($Me = 66$ лет, ДИ: 39,02–84 лет, $p < 0,05$), чем женщины ($Me = 72$ года, ДИ: 50,25–87 лет, $p < 0,05$).

По анализу комплексного использования данных визуального изображения КТ и УЗИ в сравнении с результатами гистоморфологического исследования желудка установлены следующие стадии опухолевого процесса при АК: I клиническая стадия – 15% ($n = 44$), II – 29,4% ($n = 86$), III – 24,6% ($n = 72$), IV – 31% ($n = 91$).

Морфометрический анализ протяженности опухолевого процесса при АК показал преимущественное изолированное поражение антрального отдела желудка (34,8%, $n = 102$), несколько меньше – тела (28,3%, $n = 84$) и кардиального отдела желудка (18,4%, $n = 54$) (рис. 1). Поражение АК пилорического канала и дна желудка было значительно реже, чем в остальных отделах органа (4,1% и 0,7% соответственно).

Субтотальное поражение АК желудка с распространением более чем в один из вышеперечисленных отделов составило 15,4% ($n = 45$) (рис. 2). При этом чаще встречалось одновременное поражение кардиального, антрального отделов, пилорического канала и тела (8,2%, $n = 24$); реже – антрального отдела, пилорического канала и тела (3,1%, $n = 9$), а также кардиального отдела и тела (2,05%, $n = 6$), антрального отдела и тела (2,05%, $n = 6$).

Морфометрический анализ оценки толщины желудочной стенки, протяженности и площади опухолевого процесса по желудочной стенке при АК позволил установить их количественные параметры (табл. 1).

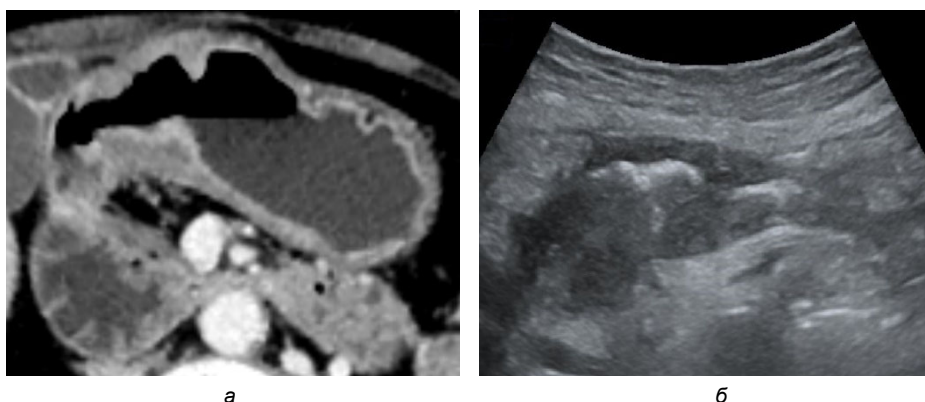


Рис. 1. Мужчина, 70 л., АК антрального отдела желудка (pT4aN1):
а – КТ органов брюшной полости, венозная фаза, аксиальный срез (ctT4aN1);
б – УЗИ желудка, трансабдоминальный доступ (usT4aN1)

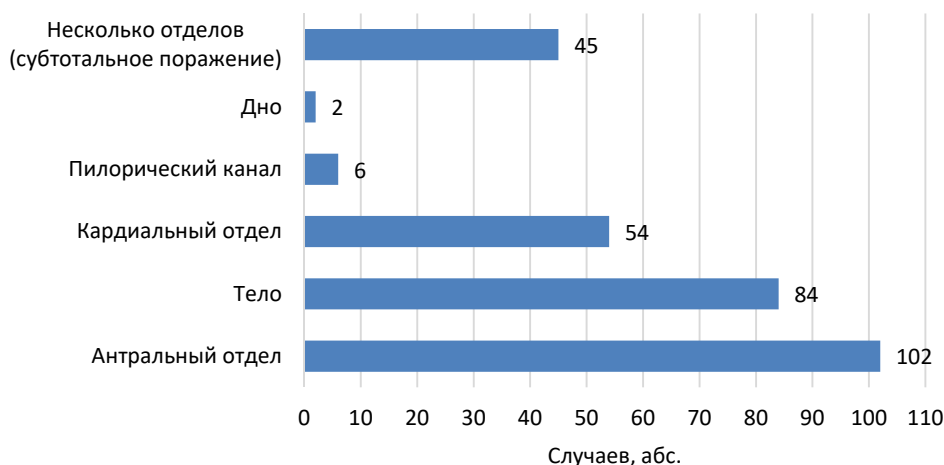


Рис. 2. Оценка локализации АК по отделам желудка

Таблица 1

Данные морфометрии АК по желудочной стенке при лучевых методах диагностики и гистоморфологического исследования макропрепарата, см

Показатель	КТ (n = 275)			УЗИ (n = 157)			Макропрепарат (n = 288)		
	Me	ДИ 2,5–97,5‰	min–max	Me	ДИ 2,5–97,5‰	min–max	Me	ДИ 2,5–97,5‰	min–max
Толщина, см	1,8	0,7–4,37	0,7–10,0	1,75	0,5–4,21	0,4–9,4	1,7	0,5–4,27	0,2–10,0
Протяженность, см	6,3	1,8–12,0	1,0–15,0	6,1	1,0–11,1	0,7–15,0	6,0	1,0–10,86	0,2–15,0
Площадь, см ²	8,12	1,12–36,58	0,47–109,9	8,04	0,37–35,53	0,27–88,54	7,85	0,4–32,88	0,03–117,75

Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей толщины желудочной стенки в зоне поражения, протяженности и площади опухолевого процесса по органу при АК по данным лучевых методов диагностики представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка корреляции морфометрических показателей толщины желудочной стенки в зоне поражения, протяженности и площади опухолевого процесса по органу при АК желудка по данным лучевых методов исследования

Морфометрические показатели	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)		t-критерий Стьюдента	
	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ
Толщина / протяженность	0,614	0,57	12,658	8,616
Толщина / площадь	0,898	0,917	33,236	28,587
Протяженность / площадь	0,848	0,834	26,021	18,75

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,000001$.

Анализ морфометрических значений показал прямую высокую корреляционную связь между толщиной и площадью опухоли в пораженном АК отделе желудочной стенки. При этом чем выше была толщина стенки, тем больше определялась площадь опухоли ($p < 0,000001$).

Также прямая статистически значимая высокая корреляционная связь выявлялась между площадью и протяженностью опухолевого процесса при АК желудка: при больших значениях протяженности определялись большие значения площади опухолевого процесса ($p < 0,000001$).

Сила корреляционной связи между протяженностью опухолевого процесса по желудку и толщиной желудочной стенки при АК установлена прямая, по шкале Чеддока – заметная: с увеличением толщины стенки в пораженном отделе увеличивались и значения протяженности опухоли по стенке и отделам желудка ($p < 0,000001$).

Указанные критерии были сопоставимы как по данным УЗИ, так и КТ в сравнении с гистоморфологическими результатами ($p < 0,000001$).

Результаты анализа корреляции между морфометрическими показателями толщины, протяженности и площади АК в зависимости от стадии опухолевого процесса по данным лучевых методов исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты корреляционной связи стадии опухолевого процесса и морфометрических показателей толщины желудочной стенки, протяженности и площади АК желудка по данным лучевых методов исследования

Морфометрический показатель АК желудка	Значение коэффициента корреляции Спирмена (ρ)	
	КТ	УЗИ
Стадия от толщины	0,975	1,0
Стадия от протяженности	1,0	1,0
Стадия от площади	1,0	1,0

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Установлено, что по мере прогрессирования опухолевого процесса увеличивались количественные показатели исследуемых параметров (во всех случаях определялась высокая сила связи по шкале Чеддока).

Результаты анализа информативности методов лучевой диагностики показали высокую чувствительность и точность как по данным УЗИ, так и КТ в определении АК желудка (соответственно чувствительность 98,68% и 98,15%, точность 98,45% и 97,82%) ($p < 0,001$). Однако показатель специфичности в диагностике АК желудка был выше при КТ (80,0%), чем при УЗИ (66,67%) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели информативности КТ и УЗИ в диагностике АК желудка

Статистический показатель	КТ	УЗИ
Истинно положительный результат	265	149
Ложноположительный результат	1	2
Ложноотрицательный результат	5	2
Истинно отрицательный результат	4	4
Чувствительность, %	98,15	98,68
Специфичность, %	80,0	66,67
Точность, %	97,82	97,45
Распространенность	0,982	0,962
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,444	0,667
Прогностическая ценность положительного результата	0,996	0,987
Прогностическая ценность положительного результата по Байесу	0,982	0,962
Критерий КСИ-квадрат с поправкой Йетса	71,462	50,504
Коэффициент ассоциации (Юла)	0,991	0,987

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,001$.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что АК желудка – наиболее частый и распространенный гистологический тип РЖ ($n = 293$, или 80,3%). Остальные гистологические типы РЖ ($n = 72$, или 19,7%) были выявлены реже и описаны нами в более ранних публикациях.

Нами установлено, что АК желудка встречалась во всех отделах органа. При этом преобладало поражение АК антрального отдела желудка ($n = 102$, или 34,8%), несколько меньше – тела желудка ($n = 84$, или 28,3%).

По данным зарубежных и отечественных авторов, наиболее частой локализацией РЖ также отмечены антральный отдел и тело желудка [3, 11]. К примеру, в публикации Е.С. Литвиновой указано на превалирование РЖ в антральном отделе – до 70% [4]. В публикации И.Д. Амелиной с соавт. отмечены два отдела желудка с наиболее частой локализацией РЖ – антральный отдел и тело, доля которых составила от 61,1% до 82,4% [1]. В исследовании Л.А. Митиной указано большое количество пациентов с субтотальным поражением РЖ, достигающее 36,8%, с поражением антрального отдела и нижней трети тела желудка – до 30%, несколько меньше отмечено поражение верхней трети тела – 19% и средней трети тела желудка – до 14% [5].

Количественные морфометрические показатели толщины желудочной стенки и протяженности опухолевого процесса при РЖ, установленные нами по данным КТ и УЗИ, согласовываются с результатами других исследователей. Отечественные авторы указывают толщину желудочной стенки, пораженной раком, по данным УЗИ желудка в диапазоне 0,6–2,5 см, протяженность опухолевого процесса по стенке желудка – 2,3–13,4 см. При этом толщина здоровой желудочной стенки при УЗИ была 3–4 мм [2]. J. Zhao et al. отмечают, что средняя толщина желудочной стенки по данным КТ при АК желудка составила $1,35 \pm 0,37$ см, средняя протяженность опухолевого процесса по стенке желудка – $4,11 \pm 2,24$ см [16].

АК желудка преимущественно устанавливается на поздних клинических стадиях, преобладали пациенты в возрастных группах старше 50 лет [6, 10]. АК желудка была диагностирована в основном в IV клинической стадии ($n = 91$, или 31%). Большинство пациентов в нашем исследовании были пожилого возраста – 60–74 лет ($n = 151$, или 51,5%).

Лучевые методы исследования желудка являются основными в определении стадии опухолевого процесса [6, 7]. Однако точность диагностики РЖ варьирует в зависимости от локализации и степени инвазии опухоли в желудочную стенку [1, 5]. K.D. Klingbeil et al. отметили значительный диапазон показателей

чувствительности КТ в диагностике ранних стадий РЖ от 13% до 94% [12]. Однако некоторыми авторами выявлены высокие показатели чувствительности КТ в стадировании РЖ даже для ранних стадий: T1a – 80,6%, T1b – 72,7%, T2 – 80,0%, T3 – 88,0%, T4a – 83,3%, T4b – 100% [1]. В работе И.Н. Савельева указывается на сложности диагностики рака проксимальных отделов желудка. При этом информативность КТ в определении стадии РЖ возрастала по мере увеличения стадии онкологического процесса. Так, при T3 стадии РЖ чувствительность составила 83,2%, специфичность – 68,1%, точность – 75,8%; при T4 – 95,7%, 86,9% и 91,3% соответственно [8]. В работе Л.А. Митиной была обозначена высокая чувствительность УЗИ в диагностике РЖ в нижней и средней трети желудка до 93,9–100% при стадии T3 и T4 первичной опухоли и 85,7–92,3% – при стадиях T1 и T2. Автор отмечает низкую чувствительность ультразвукового метода при локализации РЖ в кардиальном отделе – до 78,8–88,5% при стадии T3 и T4 и 10–33,3% – при стадии T1 и T2 первичной опухоли желудка [5].

В нашей работе сравнительный анализ морфометрических показателей структуры опухоли при АК желудка по результатам лучевых методов диагностики показал высокую чувствительность, специфичность и точность УЗИ желудка (98,7%, 66,7%, 97,5%). Информативность КТ в диагностике болезни также была высокой (98,2%, 80,0%, 97,8% соответственно).

Выводы. Морфометрическая оценка структуры опухоли при АК желудка по результатам УЗИ и КТ желудка в сравнении с гистоморфологическими исследованиями эндоскопического и послеоперационного биопсийного материалов показала высокую информативность лучевых методов исследования. Установлена высокая прямая сопряженность показателей толщины желудочной стенки, протяженности и площади опухолевого процесса при АК желудка. Получены высокие показатели чувствительности и точности лучевых методов диагностики в выявлении первичной опухоли АК желудка.

Литература

1. Визуализация рака желудка: компьютерно-томографическая пневмогастрография / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. № 3. С. 155–165. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-155-165.
2. Возможности ультразвукового исследования в определении местной распространенности опухоли у больных раком желудка / С.А. Седых, Л.А. Митина, В.И. Казакевич и др. // Медицинская визуализация. 2005. № 5. С. 51–56.
3. Исследование особенностей строения центральных и периферических отделов карцином желудка [Электронный ресурс] / М.С. Шушвал, Л.В. Волкова, Л.М. Ныжник, А.А. Мусатов // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 4. С. 11–15. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16660. URL: www.vnmt.ru/Bulletin/E2020-4/e2020-4.pdf (дата обращения 22.07.2025).
4. Литвинова Е.С. Характеристика рака желудка // Региональный вестник. 2020. Т. 46, № 7. С. 14–15.
5. Митина Л.А. Ультразвуковая диагностика опухолей пищевода, желудка и толстой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 41 с.
6. Рак желудка: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2023. 61 с.
7. Рак желудка. Клинические рекомендации / Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред и др. // Современная онкология. 2021. Т. 23, № 4. С. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
8. Роль УЗИ и КТ в лучевой диагностике кардиоэзофагеального рака / И.Н. Савельев, И.Г. Фролова, С.Г. Афанасьев // Бюллетень сибирской медицины. 2016. № 4. С. 91–96.
9. Стяжкина С.Н., Бажина Ю.С. Особенности диагностики и лечения рака желудка с метастазами на примере клинического случая // Modern Science. 2022. № 5-2. С. 171–174.
10. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2, pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.

11. Gunduz I., Acehan T., Alemdar A. et al. Comparison of staging systems in gastric carcinoma. *Int J Clin Pract*, 2021, 75:e14703. DOI: 10.1111/ijcp.14703.
12. Klingbeil K.D., Eng I.K., Dube P. et al. CT Imaging as a Single Modality for Clinical Staging of Gastric Cancer in Limited Resource Centers: A Retrospective Pilot Study. *J Surg Oncol*, 2024, vol. 130(8), pp. 1551–1562. DOI: 10.1002/jso.27857.
13. Proskuriakova E., Balamurali V., Hooda A. et al. Metastatic gastric adenocarcinoma discovered in the bone marrow. *BMJ Case Rep*, 2024, vol. 17(9), e260217. DOI: 10.1136/bcr-2024-260217.
14. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
15. Wang X., Gao X., Yu J. et al. Emerging trends in early-onset gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2024, vol. 137(18), pp. 2146–2156. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003259.
16. Zhao J., Ren G., Cai R. et al. Mucinous adenocarcinoma and non-mucinous adenocarcinoma: differing clinicopathological characteristics and computed tomography features in gastric cancer. *Oncotarget*, 2017, vol. 8(28), pp. 45698–45709. DOI: 10.18632/oncotarget.17389.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Valentina N. DIOMIDOVA, Oksana A. EFIMOVA

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF TUMOR STRUCTURE IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

Key words: adenocarcinoma, stomach, histology, morphology, computed tomography, ultrasound diagnostics.

Adenocarcinoma is the most common histological type of gastric cancer which is mainly detected in the late stages. To develop personalized approaches to the treatment of gastric adenocarcinoma and improve long-term clinical outcomes in patients with this disease, it is necessary to increase the accuracy of diagnosing this type of cancer, including by integration of data obtained by radiation diagnostics and histomorphological examination.

The aim of the study was to carry out a comparative morphometric assessment of the tumor structure in gastric adenocarcinoma based on the results of histomorphological and radiological examination methods.

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of the data of 365 patients with gastric cancer examined between 2022 and 2023 was carried out. All patients underwent ultrasound examination of the stomach and computed tomography of the abdominal organs. Fibrogastroduodenoscopy was also performed on all patients at different stages of the study. The results of the diagnostic procedures were confirmed histologically using endoscopic, postoperative and autopsy materials. A morphometric assessment of the tumor structure was performed using such parameters as thickness, extent and area of area of gastric wall lesion, calculated using the ellipse formula. The standard methods of statistical analysis of medical data in the Microsoft Excel 2007 program are applied.

Results. In patients with stomach cancer, adenocarcinoma was diagnosed in the vast majority of cases (80.3%). Most patients with this type of cancer are elderly. The incidence is more common in men. The antrum is most often affected (34.8). The development of multiple lesions was noted (15.4%). The analysis of morphometric parameters of gastric adenocarcinoma according to radiation diagnostic methods showed high sensitivity and accuracy of ultrasound examination (98.7%, 97.5%) and computed tomography (98.2%, 97.8%).

Conclusions. A comparative morphometric assessment of the tumor structure in gastric adenocarcinoma was performed according to the data obtained by computed tomography and ultrasound examination of the stomach. A high direct relationship between the indices showing the thickness of the gastric wall, the length and the tumor area in gastric adenocarcinoma was established. The informative value of radiation research methods in the diagnosis of gastric adenocarcinoma was comparably high.

References

1. Amelina I.D., Shevkunov L.N., Karachun A.M. et al. *Vizualizatsiya raka zheludka: komp'yuternomograficheskaya pnevmogastografiya* [Gastric cancer imaging: computed tomographic pneumogastography]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2021, no. 3, pp. 155–165. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-155-165.
2. Sedych S.A., Mitina L.A., Kazakevich V.I. et al. *Vozmozhnosti ultrazvukovogo issledovaniya v opredelenii mestnoi rasprostranennosti opukholi u bol'nykh rakom zheludka* [Abilities of ultrasonography in definition of local spread of a stomach cancer]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2005, no. 5, pp. 51–56.
3. Shushval M.S., Volkova L.V., Nyzhnik L.M., Musatov A.A. *Issledovanie osobennostei stroeniya tsentral'nykh i perifericheskikh otделov kartsinom zheludka* [Study of peculiarities of structure of central and peripheral areas of stomach carcinomas]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2020, no. 4, pp. 11–15. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16660.
4. Litvinova E.S. *Kharakteristika raka zheludka* [Characteristics of stomach cancer]. *Regional'nyi vestnik*, 2020, no. 7(46), pp. 14–15.
5. Mitina L.A. *Ul'trazvukovaya diagnostika opukholei pishchevoda, zheludka i tolstoi kishki: avtoref. dis. ... dok. med. nauk* [Ultrasonic diagnostics of esophageal, gastric, and colonic tumors: Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2010, 41 p.
6. *Rak zheludka: klinicheskie rekomendatsii* [Gastric cancer: clinical guidelines]. Moscow, 2023, 61 p.
7. Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. *Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii* [Gastric cancer. Clinical guidelines]. *Sovremennaya onkologiya*, 2021, no. 23(4), pp. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
8. Savel'ev I.N., Frolova I.G., Afanas'ev S.G. et al. *Rol' UZI i KT v luchevoi diagnostike kardioezofageal'nogo raka* [Role of ultrasound and spiral computed tomography in diagnosis of cardioesophageal cancer]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 2016, no. 4, pp. 91–96.
9. Styazhkina S.N., Bazhina Yu.S. *Osobennosti diagnostiki i lecheniya raka zheludka s metastazami na primere klinicheskogo sluchaya* [Features of diagnosis and treatment of gastric cancer with metastases: a clinical case study]. *Modern Science*, 2022, no. 5-2, pp. 171–174.
10. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2, pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
11. Gunduz I., Acehan T., Alemdar A. et al. Comparison of staging systems in gastric carcinoma. *Int J Clin Pract*, 2021, vol. 75, e14703. DOI: 10.1111/ijcp.14703.
12. Klingbeil K.D., Eng I.K., Dube P. et al. CT Imaging as a Single Modality for Clinical Staging of Gastric Cancer in Limited Resource Centers: A Retrospective Pilot Study. *J Surg Oncol*, 2024, vol. 130(8), pp. 1551–1562. DOI: 10.1002/jso.27857.
13. Proskuriakova E., Balamurali V., Hooda A. et al. Metastatic gastric adenocarcinoma discovered in the bone marrow. *BMJ Case Rep*, 2024, vol. 17(9), e260217. DOI: 10.1136/bcr-2024-260217.
14. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
15. Wang X., Gao X., Yu J. et al. Emerging trends in earlyonset gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2024, vol. 137(18), pp. 2146–2156. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003259.
16. Zhao J., Ren G., Cai R. et al. Mucinous adenocarcinoma and non-mucinous adenocarcinoma: differing clinicopathological characteristics and computed tomography features in gastric cancer. *Oncotarget*, 2017, vol. 8(28), pp. 45698–45709. DOI: 10.18632/oncotarget.17389.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

OKSANA A. EFIMOVA – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksana.alexeevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Морфометрическая оценка структуры опухолей при аденокарциноме желудка [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 11–19. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-11-19.

УДК 618.14-006.5

ББК 57.161.1:28.706+57.162.16

М.С. ПОДГОРНЯЯ, Р.Б. БАЛТЕР, Т.В. ИВАНОВА,
Л.С. ЦЕЛКОВИЧ, О.А. ИЛЬЧЕНКО, А.Ю. БОГДАСАРОВ**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПЛАЦЕНТЫ
У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В АНАМНЕЗЕ**

Ключевые слова: плацента, гиперплазия эндометрия, гистология, микробиота, гиперэстрогения, рецепторы, эстроген, прогестерон, бесплодие.

Общим патогенетическим звеном возникновения как осложнений беременности, так и гиперплазии эндометрия выступает альтерация экспрессии стероидных рецепторов (эстрогеновых и прогестероновых). Указанные нарушения инициируются с гиперэстрогенией и могут усугубляться на фоне хронического эндометрита. В связи с этим изучение плацентарного статуса у женщин, в анамнезе которых имеется гиперплазия эндометрия, является принципиально важным для определения вероятности рецидивирования патологии.

Целью работы явилось комплексное морфологическое исследование плацентарной ткани у пациенток с отягощенным анамнезом по гиперплазии эндометрия для выявления характерных структурных особенностей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ гистологических и микробиологических параметров плацентарной ткани. Общая выборка составила 139 беременных женщин, которые были разделены на две группы. Основную группу ($n = 64$) сформировали пациентки с документально подтвержденной в анамнезе гиперплазией эндометрия. В рамках основной группы выделяли две подгруппы: 52 женщины с гиперплазией эндометрия без атипии и 12 – с атипической гиперплазией эндометрия. Верификация диагноза «гиперплазия эндометрия» на этапе планирования беременности проводилась в соответствии с бинарной классификацией ВОЗ (2014). Все пациентки основной группы на этапе прегравидарной подготовки имели нарушения репродуктивной функции и получали курс гормональной терапии для достижения настоящей беременности. Группу контроля ($n = 75$) составили женщины с физиологическим течением беременности, не имевшие в анамнезе данных о гиперпластических процессах эндометрия. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ MedCalc (версия 15.2).

Результаты. Проведенное исследование выявило существенные различия в характере патологических изменений плаценты между группами. В основной группе наблюдалось сочетанное поражение, включающее патологию сосудистого русла материнской части плаценты на фоне хронического воспалительного процесса. В контрольной группе патологические изменения преимущественно ограничивались признаками воспаления. Структура выявленной патологии в основной группе была представлена следующими наиболее частыми нарушениями: децидуальная васкулопатия, сегментарное поражение сосудов створчатых ворсин, а также центральные ишемические инфаркты. Воспалительные изменения, такие как хориоамнионит, функулит, виллит, интервиллит и лимфоплазмозитарный децидуит, были диагностированы почти у 50% пациенток основной группы. Признаки морфофункциональной незрелости плацентарной ткани отмечались у $12,5 \pm 4,2\%$ женщин этой же когорты. Микробиологический анализ продемонстрировал наибольшую степень обсемененности плаценты условно-патогенными микроорганизмами, среди которых доминировали *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* и *Atopobium*.

Выводы. У пациенток с отягощенным анамнезом по гиперплазии эндометрия формирование фетоплацентарного комплекса сопряжено с патологией хориона, что, в свою очередь, приводит к дисфункции его сосудистого компонента. Данные нарушения клинически манифестируют в виде таких осложнений, как образование ретрохориальной гематомы, угроза прерывания беременности и маточные кровотечения. В связи с выявленными закономерностями представляется обоснованным проведение обязательного гистологического и бактериологического исследования плацентарной ткани у женщин, имеющих в анамнезе различные формы патологии эндометрия. Полученные в ходе такого обследования данные являются необходимыми для разработки на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки гестации комплекса профилактических мероприятий, направленных на предупреждение гестационных осложнений, связанных с формированием плаценты.

Введение. Согласно данным литературы, общим патогенетическим звеном развития как гиперплазии эндометрия (ГЭ), так и ряда осложнений гестации выступают нарушения экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, которые ассоциированы с состоянием гиперэстрогемии, а также с наличием хронического эндометрита [1, 11, 20, 21].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой частоте обнаружения инфекционных агентов в полости матки у пациенток с ГЭ (более чем у 80% больных) [2, 9]. Помимо этого, для данной категории пациенток характерны сочетанные нарушения иммунного статуса, регистрируемые как на системном, так и на локальном уровне, течение которых усугубляется на фоне сопутствующей внутриматочной инфекции [2, 9].

Многочисленные научные публикации подтверждают широкий спектр нарушений репродуктивной функции у женщин с ГЭ, включающий бесплодие, невынашивание беременности, патологию формирования и функции плаценты, нарушения процесса имплантации.

Указанные нарушения репродуктивной функции, выступая в качестве взаимосвязанных звеньев одного патологического процесса, существенно увеличивают риск имплантации плодного яйца вне полости матки [3, 7, 8, 12].

В научной литературе также представлены данные, подтверждающие влияние гестационного процесса на риск возникновения гиперпластических процессов [5] и карциномы эндометрия. Исследователи, придерживающиеся данной точки зрения, в качестве ведущих этиологических факторов выделяют не столько гормональные изменения, характерные для беременности, сколько влияние фетальных компонентов [10, 13, 14, 16] и специфику регуляции ключевых биологических процессов в данный период, в частности тех, которые связаны с механизмами метастазирования злокачественных новообразований и состоянием иммуносупрессии [17].

Кроме того, в последние годы опубликован ряд клинических случаев рецидива атипической гиперплазии и рака эндометрия, верификация которых была проведена на основании гистологического исследования децидуальной ткани плаценты [15, 18].

Существуют также научные данные, указывающие на определенную роль беременности в модуляции риска развития гиперпластических процессов [5] и карциномы эндометрия. Ученые, разделяющие эту точку зрения, связывают указанную корреляцию преимущественно не с гормональными сдвигами гестационного периода, а с влиянием факторов, связанных с плодом (фетальными факторами), и дисрегуляцией ключевых биологических механизмов [10, 13, 14, 16]. Последние, в свою очередь, могут быть ассоциированы с активацией процессов метастазирования и феноменом иммуносупрессии, характерными для данного периода [17].

Отдельного внимания заслуживают публикации последних лет, в которых приведены клинические наблюдения рецидивов атипической гиперплазии и рака эндометрия, верифицированных при гистологическом анализе децидуальной оболочки плаценты [15, 18].

Общность патогенетических механизмов, а именно нарушение экспрессии стероидных рецепторов, связывающая патогенез ГЭ с нарушениями репродуктивной функции, определяет высокую значимость углубленного морфологического исследования плаценты в данной когорте пациенток. Получаемые при этом данные имеют фундаментальное диагностическое и прогностическое значение для оценки рисков рецидива ГЭ и гестационных осложнений [4, 6]. Однако современные клинические протоколы не предусматривают рутинного гистологического

анализа плацентарной ткани у женщин с анамнезом атипичической ГЭ. Имеющиеся единичные наблюдения постпартальных рецидивов не сформировали доказательной базы, достаточной для разработки алгоритмов лечения [19].

Отсутствие в доступных источниках обобщенной информации о состоянии плаценты у женщин с отягощенным анамнезом по ГЭ без атипии ограничивает возможности прогнозирования исходов гестации в данной группе.

Целью работы явилось комплексное морфологическое исследование плацентарной ткани у пациенток с отягощенным анамнезом по ГЭ для выявления характерных структурных особенностей.

Материалы и методы. Был проведен анализ плацентарной ткани, полученной от 139 пациенток. Основную группу ($n = 64$) составили женщины с верифицированным в анамнезе диагнозом ГЭ: 52 случая ГЭ без атипии и 12 случаев атипичической ГЭ. Диагностика гиперпластических процессов проводилась в соответствии с бинарной классификацией ВОЗ (2014). Все пациентки основной группы на этапе прегравидарной подготовки получали гормональную терапию в связи с документально подтвержденными нарушениями фертильности. Группу контроля ($n = 75$) сформировали женщины с физиологическим течением беременности, не имевшие в анамнезе данных о патологии эндометрия.

После отделения плаценты осуществлялся ее визуальный осмотр с оценкой структур материнской и плодовой поверхности, а также целостности органа. Каждый образец помещался в индивидуальный полиэтиленовый контейнер с идентификационной биркой, содержащей следующие данные: фамилия, имя, отчество родильницы, номер медицинской истории родов, дата и время родоразрешения. До момента транспортировки в патологоанатомическое отделение биоматериал хранился в холодильной камере при температуре $+4^{\circ}\text{C}$.

С учетом научно-исследовательских целей работы был применен расширенный протокол отбора образцов плацентарного комплекса. Забор материала производился из следующих анатомических структур:

- плодовых оболочек: два фрагмента – из зоны прикрепления к плацентарному диску и из области разрыва амниотической оболочки;
- пупочного канатика: два поперечных среза, взятых на расстоянии 8–10 см от места его отхождения от плаценты;
- плацентарной ткани: восемь полнослойных блоков, включающих как материнскую (базальную пластинку), так и плодовую (хориальную пластинку) части. Отбор проводили по стандартной схеме: два образца из центральной зоны, два – из периферической (краевой) зоны плацентарного диска;
- зоны патологии: дополнительно иссекали по два образца из участков макроскопически измененной ткани и из участков, не имеющих видимых отклонений.

Во избежание компрессии тканей и сохранения гистоархитектоники плаценты иссечение образцов производилось с использованием скальпеля. Все полученные фрагменты подвергались стандартной фиксации в 10%-м нейтральном забуференном формалине с последующей проводкой и изготовлением гистологических препаратов в патологоанатомической лаборатории. Общее количество изготовленных гистологических препаратов составило 1 376.

Проведено обзорное микроскопическое исследование всех 139 плацент с последующим детальным морфологическим описанием каждого случая.

Все полученные данные были систематизированы в единую базу. Статистический анализ выполнялся с применением пакета прикладных программ MedCalc (версия 15.2). Описание результатов исследования проводилось в соответствии с положениями ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

Результаты исследования. Анализ морфометрических параметров плаценты продемонстрировал следующие статистически значимые различия:

- масса плаценты: в основной группе показатель был достоверно ниже ($521,4 \pm 16,9$ г), чем в контрольной группе ($618,2 \pm 15,3$ г) ($p = 0,0002$);
- плодово-плацентарный коэффициент (ППК): значение ППК в основной группе ($0,15 \pm 0,01$) также значимо уступало таковому в группе сравнения ($0,18 \pm 0,01$) ($p = 0,035$).

Сравнительный анализ патологических изменений плаценты приведен в таблице.

Результаты гистологического исследования плаценты

Гистологический признак	Группа				P_{1-2}
	основная ($n = 64$)		контрольная ($n = 75$)		
	абс.	$M \pm m^*$, %	абс.	$M \pm m^*$, %	
Патологическая незрелость ворсин хориона	8	12,5±4,2	1	1,3±1,3	0,011
Дистальная гипоплазия	8	12,5±4,2	3	4,0±2,8	0,09
Центральные ишемические инфаркты	15	23,4±5,3	3	4,0±2,8	0,002
Сегментарная васкулопатия сосудов стволовых ворсин	15	23,4±5,3	4	5,3±2,6	0,0001
Синцитиальные узелки	19	29,7±5,8	4	5,3±2,6	0,0002
Диссоциированное развитие котиледонов	15	23,4±5,3	0	—	—
Децидуальная васкулопатия	17	26,6±5,6	3	4,0±2,8	0,0004
Наличие перивиллезного фибриноида	6	9,4±3,7	0	—	—
Отек ворсин хориона	31	48,4±6,3	8	0,7±3,6	<0,0001
Кальцинаты плаценты	14	21,9±5,2	2	2,7±1,9	0,0007
Воспаление (хориоамнионит, фуникулит, виллит и интервиллит, лимфоплазмодитарный децидуит)	31	48,4±6,3	8	10,7±3,6	<0,0001

Примечание. * — от числа плацент.

Были выявлены существенные различия в структуре патологии плаценты между группами. У пациенток основной группы в большинстве наблюдений регистрировалось сочетанное поражение, характеризующееся патологией сосудов материнской части плаценты на фоне хронического воспаления. В контрольной группе патологические изменения преимущественно ограничивались воспалительным компонентом.

Количественный анализ подтвердил значительное преобладание в основной группе частоты следующих изменений: децидуальная васкулопатия ($26,6 \pm 5,6\%$ против $4,0 \pm 2,8\%$ в контроле), сегментарная васкулопатия сосудов стволовых ворсин ($23,4 \pm 5,3\%$ против $5,3 \pm 2,6\%$) и центральные ишемические инфаркты ($23,4 \pm 5,3\%$ против $4,0 \pm 2,8\%$). Во всех случаях различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Статистически значимые межгрупповые различия были установлены и для воспалительных изменений плаценты. Их частота в основной группе достигала $48,4 \pm 6,3\%$, что достоверно превышало показатель в группе контроля ($10,7 \pm 3,6\%$). В структуре воспаления отмечались хориоамнионит, фуникулит, виллит, интервиллит и лимфоплазмодитарный децидуит.

Признаки морфофункциональной незрелости плацентарной ткани выявлялись у $12,5 \pm 4,2\%$ пациенток основной группы против $4,0 \pm 2,8\%$ в контрольной группе, однако данная разница не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,09$).

Влияние морфологических изменений плаценты на характеристики последового периода и состояние новорожденного отражено на рис. 1.

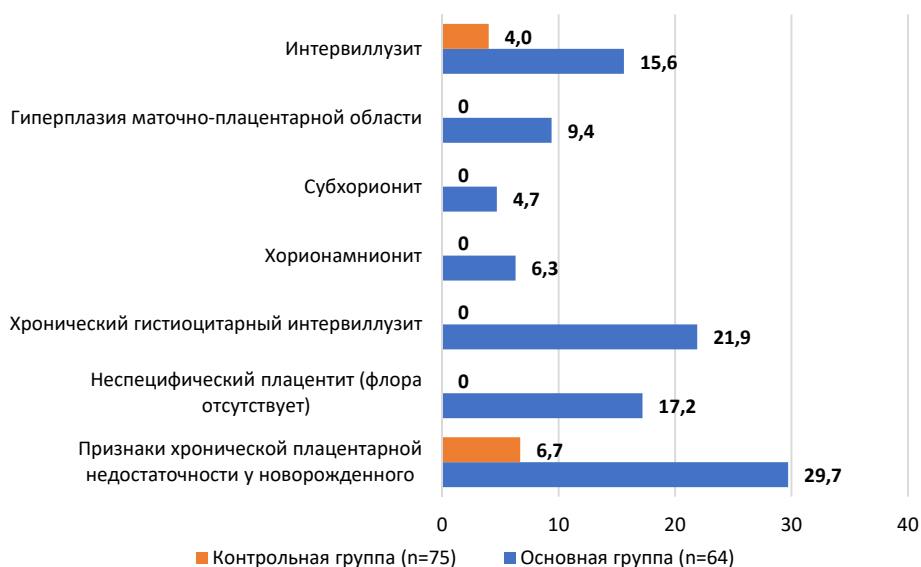


Рис. 1. Гистологическое заключение состояния плацент в сравниваемых группах

Гистологическая оценка выявила достоверно более высокую частоту компенсированной плацентарной недостаточности в основной группе по сравнению с контролем ($23,4 \pm 5,3\%$ против $5,3 \pm 2,6\%$ соответственно; $p = 0,01$). Декомпенсированная форма плацентарной недостаточности была диагностирована у $29,7 \pm 5,8\%$ пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе случаи данной патологии зарегистрированы не были.

В связи с преобладанием воспалительных изменений в плацентарной ткани был проведен дополнительный бактериологический анализ, результаты которого представлены на рис. 2.

Анализ микробиоты плаценты продемонстрировал наибольшую частоту контаминации условно-патогенными микроорганизмами в основной группе. Доминирующим патогеном была *E. coli*, выявленная у $32,8 \pm 5,9\%$ пациенток. Реже встречались *Staphylococcus aureus* ($15,6 \pm 4,6\%$) и *Streptococcus agalactiae* ($12,5 \pm 4,2\%$). В контрольной группе данные микроорганизмы идентифицированы не были.

При исследовании другой микрофлоры грибы рода *Candida* выделены у $10,9 \pm 3,9\%$ женщин основной группы и у $5,3 \pm 2,6\%$ в группе контроля ($p = 0,23$). Частота обнаружения лактобацилл (*Lactobacillus*) составила $9,4 \pm 3,7\%$ и $5,3 \pm 2,6\%$ соответственно ($p = 0,37$). Указанные различия статистической значимости не достигли.

Особый интерес представляет выявление анаэробной бактерии *Atopobium vaginae*, которая была идентифицирована исключительно в основной группе с частотой $10,9 \pm 3,9\%$. Важно отметить, что данный микроорганизм обнаруживался в эндометрии у пациенток с ГЭ в анамнезе еще на этапе прегравидарной подготовки. *A. Vaginae* можно рассматривать в качестве одного из этиологических факторов развития как гиперплазии, так и карциномы эндометрия. Кроме этого, имеет место ассоциация сочетанного присутствия *Atopobium* и анаэробной

условно-патогенной бактерии *Porphyromonas spp.* с риском развития гиперплазии и рака эндометрия при чувствительности диагностического критерия 73–93% и специфичности 67–90%.

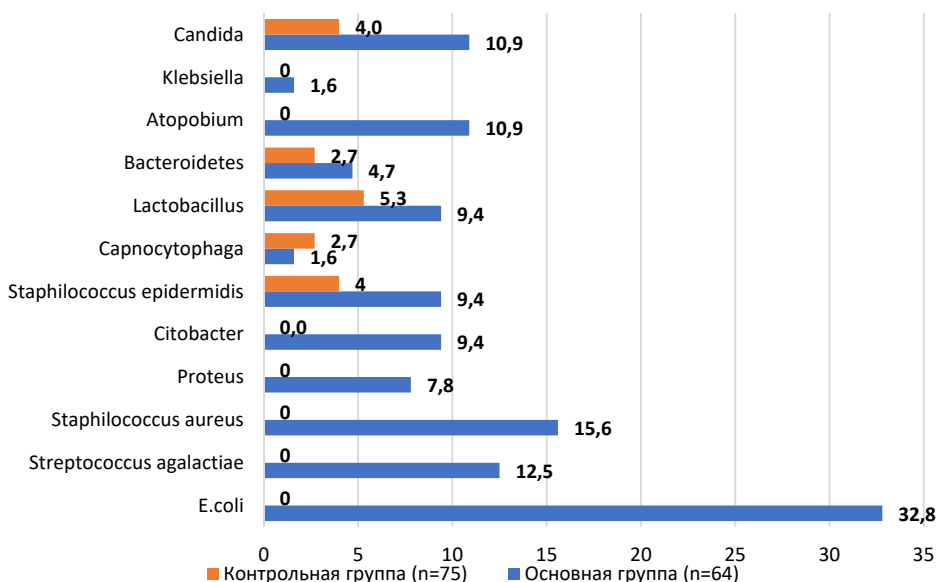


Рис. 2. Микробный пейзаж плацент в сравниваемых группах

Выводы. 1. У пациенток с ГЭ в анамнезе формирование фетоплацентарного комплекса характеризуется сочетанной патологией, включающей нарушения васкулогенеза (децидуальная и сегментарная васкулопатия, ишемические инфаркты) на фоне хронического воспалительного процесса (хориоамнионит, виллит, децидуит). Данные изменения ассоциированы с высокими частотами компенсированной (23,4%) и декомпенсированной (29,7%) плацентарной недостаточности, а также с клиническими осложнениями гестации (ретрохориальная гематома, угроза прерывания).

2. Выявлены значимые морфометрические отличия плацент в основной группе, проявляющиеся снижением массы органа (521,4 г против 618,2 г в контроле) и ППК (0,15 против 0,18), что свидетельствует о нарушении его морфофункционального состояния.

3. Установлены особенности микробиома плацентарной ткани у женщин с ГЭ, для которого характерна высокая степень контаминации условно-патогенными микроорганизмами (*E. coli*, *S. aureus*, *S. agalactiae*). Особое диагностическое значение имеет выявление специфических анаэробов, в частности *Atopobium vaginae*, обнаруженной исключительно в основной группе (10,9%) и ассоциированной в литературе с риском гиперпластических процессов.

4. Полученные данные обосновывают целесообразность обязательного гистологического и бактериологического исследования плаценты у пациенток с любыми формами патологии эндометрия в анамнезе, включая ГЭ без атипии, сведения о которой в настоящее время отсутствуют. Результаты такого обследования являются необходимыми для разработки персонализированных мер профилактики плацентарной недостаточности и других гестационных осложнений на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности.

Литература

1. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток / Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова, Ф.Р. Нухбала и др. // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 6. С. 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472.
2. Куценко И.И., Хорольская Е.А., Сафронова Ю.С. Оптимизация подготовки к беременности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина*. 2011. № S5. С. 254–260.
3. Морфологические особенности эндометрия в прегравидарном периоде, хориона и плаценты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом (вторичные результаты рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2») / А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская, А.В. Песоцкая // *Акушерство и гинекология*. 2024. № 5. С. 113–118. DOI: 10.18565/aig.2024.122.
4. Рудикова А.А., Циклаури М.Р. Морфологические особенности эндометрия у женщин с различным типом нарушений репродуктивной функции // *Молодой ученый*. 2021. № 48(390). С. 483–487.
5. Факторы риска развития гиперпластических процессов в репродуктивном возрасте. Особенности клинической картины заболевания / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др. // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки*. 2025. № 1. С. 207–214. DOI: 10.37882/2223-2966.2025.01.22.
6. Эндометриальная гиперплазия: современные концепции этиопатогенеза / А.Э. Протасова, Л.В. Адамян, М.С. Собивчак, А.А. Цыпурдеева // *Проблемы репродукции*. 2023. Т. 29, № 4. С. 75–80. DOI: 10.17116/repro20232904175.
7. Chen J., Cheng Y., Fu V. et al. The PPOS protocol effectively improves IVF out comes without increasing the recurrence rate in patients with early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after fertility-preserving treatment. *Front Med (Lausanne)*, 2021, vol. 8, pp. 581–927. DOI: 10.3389/fmed.2021.581927.
8. Chen J., Dongyan C.J., Jiaxin Y. et al. Management of patients with recurrent endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia after primary fertility therapy. *Frontiers in oncology*, 2021, no. 11, p. 10. DOI: 10.3389/fonc.2022.812346.
9. Chen K.L., Madak-Erdogan Z. Estrogen and microbiota crosstalk: should we pay attention? *Trends in endocrinology and metabolism*, 2016, vol. 27(11), pp. 752–755. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001.
10. Cho H.W., Ouh Y.T., Lee K.M. et al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(3), e0214600. DOI: 10.1371/journal.pone.0214600.
11. Dellino M., Cerbone M., Laganà A.S. et al. Improving methods of treatment and molecular diagnosis of endometrial cancer – new tools for endometrial preservation? *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24(11), 9780. DOI: 10.3390/ijms24119780.
12. Fujimoto A., Ichinose M., Harada M. et al. Results of infertility treatment in patients who underwent assisted reproductive technology after conservative therapy of endometrial cancer. *J. Assist Reprod Genet.*, 2014, vol. 31(9), pp. 1189–1194. DOI: 10.1007/s10815-014-0297-x.
13. Huang J., Xie Q., Lin X. et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after dydrogesterone application in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther.*, 2019, vol. 13, pp. 2553–2563. DOI: 10.2147/DDDT.S210228.
14. Lan K.C., Cheng H.H., Tsai N.C. et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2020, vol. 18(1), pp. 1–7. DOI: 10.1186/s12958-020-0569-5.
15. Maeda T., Nishimura M., Sogawa E. et al. Pathological examination of the placenta leading to the diagnosis of endometrial carcinoma: a clinical case. *Mol Clin Oncol.*, 2022, vol. 16(1), 24. DOI: 10.3892/mco.2021.2457.
16. Main C., Chen X., Zhao M. et al. Understanding how pregnancy protects against ovarian and endometrial cancer development: fetal antigens may be involved. *Endocrinology*, 2022, vol. 163(11), 141. DOI: 10.1210/endocr/bqac141.
17. Pu H., Wen X., Luo D., Guo Z. Regulation of progesterone receptor expression in endometriosis, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2023, vol. 227, pp. 106–199. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2022.106199.
18. Shiomi M., Matsuzaki S., Kobayashi E. et al. Endometrial carcinoma in pregnant women: a clinical case and a literature view. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019, vol. 19(1), 425. DOI: 10.1186/s12884-019-2489-y.
19. Wu V., Wang W., Zou V. Recurrent endometrial atypical hyperplasia diagnosed by pathological examination of the placenta from a live birth: a case report. *J. BMCP regnancy and childbirth*, 2023, vol. 23, 691. DOI: 10.1186/s12884-023-05972-0.

20. Yu M., Wang Y., Yuan Z. Fertility-sparing treatment in young patients with grade 2 presumed stage IA endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Front Oncol.*, 2020, vol. 10, 1473. DOI: 10.3389/fonc.2020.01437.

21. Yu T., Wu D., Cao Yu, Zhai J. The relationship between the menstrual favorable in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, vol. 12, pp. 740–747. DOI: 10.3389/fendo.2021.740377.

ПОДГОРНАЯ МИЛЛА СЕРГЕЕВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры ультразвуковой диагностики, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (samaraobsgyn2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8127-0426>).

БАЛТЕР РЕГИНА БОРИСОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (regina.balter@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>).

ИВАНОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (t.v.ivanova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>).

ЦЕЛКОВИЧ ЛЮДМИЛА САВЕЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (samaraobsgyn2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-5104>).

ИЛЬЧЕНКО ОЛЕСЯ АНДРЕЕВНА – аспирантка кафедры ультразвуковой диагностики, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (olesay.ilchenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-524X>).

БОГДАСАРОВ АЗАТ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск (azat-01@mail.ru).

Milla S. PODGORNAYA, Regina B. BALTER, Tatiana V. IVANOVA, Lyudmila S. TSELKOVICH, Olesya A. ILCHENKO, Azat Yu. BOGDASAROV

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH HISTORY OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Key words: placenta, endometrial hyperplasia, histology, microbiota, hyperestrogenemia, receptors, estrogen, progesterone, infertility.

Alteration of steroid receptor expression (estrogen and progesterone receptors) is a common pathogenic link in the development of both pregnancy complications and endometrial hyperplasia. These disorders are initiated by hyperestrogenemia and can be exacerbated by chronic endometritis. Therefore, studying the placental status in women with a history of endometrial hyperplasia is crucial for determining the likelihood of recurrence.

The aim of the study was to conduct a comprehensive morphological examination of placental tissue in patients with a history of endometrial hyperplasia to identify characteristic structural features.

Material and methods. A retrospective analysis of the histological and microbiological parameters of the placental tissue was performed. The total sample consisted of 139 pregnant women, who were divided into two groups. The main group (n = 64) included patients with a documented history of endometrial hyperplasia. Within the main group, there were two subgroups: 52 women with endometrial hyperplasia without atypia and 12 women with atypical endometrial hyperplasia. The diagnosis of endometrial hyperplasia was verified at the stage of pregnancy planning in accordance with the WHO binary classification (2014). All patients in the main group had reproductive disorders at the stage of pregravidy preparation and received hormonal therapy to achieve a current pregnancy. The control group (n = 75) consisted of women with a physiological course of pregnancy who did not have a history of endometrial hyperplastic processes. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the MedCalc software package (version 15.2).

Results. The study revealed significant differences in pathological changes in the placenta between the groups. In the main group, there was a combined lesion that included vascular pathology in the maternal part of the placenta, accompanied by a chronic inflammatory process. In the control group, the pathological changes were mainly limited to signs of inflammation. The structure of the identified pathology in the main group was characterized by the following most common disorders: decidual vasculopathy, segmental vascular damage in the stem villi, and central ischemic infarctions. Inflammatory changes, such as chorioamnionitis, funiculitis, villitis, intervillousitis, and lymphoplasmocytic deciduit, were diagnosed in almost 50% of the patients in the main group. Signs of morphofunctional immaturity of the placental tissue were observed in 12.5±4.2% of women in the same cohort. Microbiological analysis demonstrated the highest degree of contamination of the placenta with opportunistic pathogens, which were dominated by *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Atopobium*.

Conclusions. In patients with a history of endometrial hyperplasia, the formation of the fetoplacental complex is associated with chorionic pathology, which in turn leads to dysfunction of its vascular component. These disorders manifest clinically as complications such as the formation of a retrochorionic hematoma, the threat of miscarriage, and uterine bleeding. In view of the identified patterns, it seems reasonable to conduct a mandatory histological and bacteriological examination of placental tissue in women with a history of various forms of endometrial pathology. The data obtained during such an examination are essential for developing a set of preventive measures aimed at preventing placenta-related gestational complications during preconception and early gestation.

References

1. Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nukhbala F.R. et al. *Giperplasticheskie protsessy endometriya: sovremennaya taktika vedeniya patsientok* [Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 53–58. DOI: 10.26442/20795696.20-19.6.190472.
2. Kutsenko I.I., Khorol'skaya E.A., Safronova Yu.S. *Optimizatsiya podgotovki k beremennosti patsientok s giperplasticheskimi protsessami endometriya* [Optimization of preparation for pregnancy the patients with hyperplasia endometria]. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Ser. Meditsina*, 2011, no. S5, pp. 254–260.
3. Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I., Pesotskaya A.V. *Morfologicheskie osobennosti endometriya v pregravidarnom periode, khoriona i platsenty pri beremennosti, nastupivshei v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya, u patsientok s khronicheskim endometritom (vtorichnye rezul'taty randomizirovannogo kontroliruemogo ispytaniya "TYUL" PAN 2")* [Morphological characteristics of the endometrium in the preconception period, chorion and placenta during pregnancy resulting from in vitro fertilization in patients with chronic endometritis (secondary analysis of the results of the TULIP 2 randomized controlled trial)]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2024, no. 5, pp. 113–118. DOI: 10.18565/aig.2024.122.
4. Rudikova A.A., Tsiklauri M.R. *Morfologicheskie osobennosti endometriya u zhenshchin s razlichnym tipom narushenii reproduktivnoi funktsii* [Morphological features of the endometrium in women with various types of reproductive dysfunction]. *Molodoi uchenyi*, 2021, no. 48(390), pp. 483–487.
5. Kotelnikova N.A., Balter R.B., Tselkovich L.S. et al. *Faktory riska razvitiya giperplasticheskikh protsessov v reproduktivnom vozraste. Osobennosti klinicheskoi kartiny zabolevaniya* [Risk factors for the development of hyperplastic processes in the reproductive age. Features of the clinical picture of the disease]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Ser. Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2025, no. 1, pp. 207–214. DOI: 10.37882/2223-2966.2025.01.22.
6. Protasova A.E., Adamyan L.V., Sobivchak M.S., Tsyurdeeva A.A. *Endometrial'naya giperplaziya: sovremennyye kontseptsii etiopatogeneza* [Endometrial hyperplasia: modern concepts of etiopathogenesis]. *Russian Journal of Human Reproduction*, 2023, vol. 29, no. 4, pp. 75–80. DOI: 10.17116/repro20232904175.
7. Chen J., Cheng Y., Fu V. et al. The PPOS protocol effectively improves IVF out comes without increasing the recurrence rate in patients with early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after fertility-preserving treatment. *Front Med (Lausanne)*, 2021, vol. 8, pp. 581–927. DOI: 10.3389/fmed.2021.581927.
8. Chen J., Dongyan C.J., Jiaxin Y. et al. Management of patients with recurrent endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia after primary fertility therapy. *Frontiers in oncology*, 2021, no. 11, p. 10. DOI: 10.3389/fonc.2022.812346.
9. Chen K.L., Madak-Erdogan Z. Estrogen and microbiota crosstalk: should we pay attention? *Trends in endocrinology and metabolism*, 2016, vol. 27(11), pp. 752–755. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001.
10. Cho H.W., Ouh Y.T., Lee K.M. et al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(3), e0214600. DOI: 10.1371/journal.pone.0214600.
11. Dellino M., Cerbone M., Laganà A.S. et al. Improving methods of treatment and molecular diagnosis of endometrial cancer – new tools for endometrial preservation? *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24(11), 9780. DOI: 10.3390/ijms24119780.

12. Fujimoto A., Ichinose M., Harada M. et al. Results of infertility treatment in patients who underwent assisted reproductive technology after conservative therapy of endometrial cancer. *J. Assist Reprod Genet.*, 2014, vol. 31(9), pp. 1189–1194. DOI: 10.1007/s10815-014-0297-x.
13. Huang J., Xie Q., Lin X. et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after dydrogesterone application in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther.*, 2019, vol. 13, pp. 2553–2563. DOI: 10.2147/DDDT.S210228.
14. Lan K.C., Cheng H.H., Tsai N.C. et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2020, vol. 18(1), pp. 1–7. DOI: 10.1186/s12958-020-0569-5.
15. Maeda T., Nishimura M., Sogawa E. et al. Pathological examination of the placenta leading to the diagnosis of endometrial carcinoma: a clinical case. *Mol Clin Oncol.*, 2022, vol. 16(1), 24. DOI: 10.3892/mco.2021.2457.
16. Main C., Chen X., Zhao M. et al. Understanding how pregnancy protects against ovarian and endometrial cancer development: fetal antigens may be involved. *Endocrinology*, 2022, vol. 163(11), 141. DOI: 10.1210/endo/bqac141.
17. Pu H., Wen X., Luo D., Guo Z. Regulation of progesterone receptor expression in endometrios, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2023, vol. 227, pp. 106–199. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2022.106199.
18. Shiomi M., Matsuzaki S., Kobayashi E. et al. Endometrial carcinoma in pregnant women: a clinical case and a literature view. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019, vol. 19(1), 425. DOI: 10.1186/s12884-019-2489-y.
19. Wu V., Wang W., Zou V. Recurrent endometrial atypical hyperplasia diagnosed by pathological examination of the placenta from a live birth: a case report. *J. BMCP regnancy and childbirth*, 2023, vol. 23, 691. DOI: 10.1186/s12884-023-05972-0.
20. Yu M., Wang Y., Yuan Z. Fertility-sparing treatment in young patients with grade 2 presumed stage IA endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Front Oncol.*, 2020, vol. 10, 1473. DOI: 10.3389/fonc.2020.01437.
21. Yu T., Wu D., Cao Yu, Zhai J. The relationship between the menstrual favorable in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinal (Lausanne)*, 2021, vol. 12, pp. 740–747. DOI: 10.3389/fendo.2021.740377.

MILLA S. PODGORNYYA – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Vocational Education, Samara State Medical University, Russia, Samara (samaraobsgyn2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8127-0426>).

REGINA B. BALTER – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Vocational Education, Samara State Medical University, Russia, Samara (regina.balter@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>).

TATIANA V. IVANOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Vocational Education, Samara State Medical University, Russia, Samara (t.v.ivanova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>).

LYUDMILA S. TSELKOVICH – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Vocational Education, Samara State Medical University, Russia, Samara (samaraobsgyn2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-5104>).

OLESYA A. ILCHENKO – Post-Graduate Student, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Vocational Education, Samara State Medical University, Russia, Samara (ole-say.ilchenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-524X>).

AZAT Yu. BOGDASAROV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk (azat-01@mail.ru).

Формат цитирования: Морфологическая структура плаценты у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе [Электронный ресурс] / М.С. Подгорняя, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова и др. // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 3. С. 20–29. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-20-29.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРИЧИН НЕУДОВЛЕТВОРЕННОСТИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Ключевые слова: адаптация, съемные протезы, причины неудовлетворенности.

Вторичная адентия – достаточно распространенное заболевание среди населения. Даже при современном уровне развития стоматологии и материаловедения процент пациентов, не пользующихся съемными протезами, по различным данным зарубежных и отечественных исследователей, достигает почти трети. Еще 30–40% испытывают трудности при их использовании, что ограничивает использование протезов и снижает качество жизни пациентов с адентией.

Цель исследования – анализ причин неудовлетворенности пациентов различных возрастных групп съемными протезами.

Материалы и методы. На базе АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии проведено социологическое исследование 150 пациентов в возрасте от 25 до 84 лет с вторичной потерей зубов. С целью дифференцированного анализа результатов опроса респонденты были разделены по возрасту и полу на три группы. В 1-ю группу вошли 45 пациентов в возрасте 25–44 лет, во 2-ю – 55 в возрасте 45–64 лет, в 3-ю – 50 в возрасте 64–84 лет.

Результаты. Из 150 обратившихся с целью протезирования пациентов в период проведения социологического исследования мы выяснили, что 84 пациента (56,0%) пользовались съемными протезами ранее, из них 37 (44,0%) обратились с целью их коррекции, ремонта или повторного протезирования. При этом только 3,3% пациентов отметили неудачу протезирования на имплантатах ранее. Практически все пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и болезненные ощущения различного характера, которые после начала использования съемных протезов у 82,0% опрошенных проходили через 14–21 день, а у 8,7% сохранялись более месяца. При этом 4,0% респондентов отмечали, что эти симптомы не проходили даже спустя продолжительное время. Однако 24,7% опрошенных так и не смогли привыкнуть к съемным протезам и не пользовались ими постоянно. У 8,2% пациентов молодой возрастной группы период адаптации к съемным протезам не завершился.

Выводы. Анализ причин неудовлетворенности съемными протезами показал, что наибольший дискомфорт в адаптационный период отмечался у пациентов в возрасте 45–64 лет. Чувство дискомфорта после начала использования съемных протезов у большинства опрошенных всех возрастных групп (82%) проходило через 14–21 день, в то время как у 8,7% оно сохранялось более месяца. При этом 4% респондентов отметили, что эти симптомы не проходили даже спустя продолжительное время, что ограничивало или делало невозможным пользование съемными протезами. Число пациентов, у которых период адаптации к съемным протезам так и не завершился, оказалось максимальным в самой молодой возрастной группе (8,2%).

Введение. Съемные протезы являются комбинированными раздражителями тканей протезного ложа, в связи с этим актуальной проблемой стоматологии считается адаптация к ним [1, 6–8]. По данным литературы, 30–40% пациентов испытывают трудности при использовании съемных протезов, что ограничивает возможности пользоваться ими и снижает качество жизни пациентов с адентией [3, 5, 9].

Процесс адаптации к протезам, согласно данным В.Ю. Курляндского, проходит в среднем в срок от 10 до 33 дней и зависит от многих факторов. Известно, что чаще всего пациентов, которым изготовлены съемные протезы, не удовлетворяет функция жевания и моральная сторона ношения протезов. Статистические данные свидетельствуют, что 20–27% пациентов, имеющих

полные съемные протезы, ими не пользуются, а 53,0% применяют их только с эстетической целью [9, 10].

Причины неудовлетворенности пациентов проведенным ортопедическим стоматологическим лечением изучались многими авторами [2, 7, 9, 10], тем не менее эта проблема остается актуальной и недостаточно изученной.

Цель исследования – анализ причин неудовлетворенности пациентов различных возрастных групп съемными протезами.

Материалы и методы. Для анализа вероятных причин неудовлетворенности съемными протезами в полости рта, применяемыми при лечении вторичной частичной и полной адентии, нами проведено социологическое исследование 150 пациентов, обратившихся в АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии с целью первичного или повторного протезирования.

Критерием отбора респондентов были:

- выставленный после первичного осмотра врачом стоматологом-ортопедом диагноз K08.1 «Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита»;
- согласованный с пациентом план лечения, в котором основным методом протезирования обозначались съемные ортопедические конструкции (СОК) и/или в анамнезе использование СОК ранее;
- использование респондентами СОК в полости рта не менее 14 дней после завершения ортопедического лечения и/или в анамнезе использование СОК ранее;
- устное согласие пациента принять участие в опросе.

В добровольном анонимном анкетировании приняли участие 76 мужчин и 74 женщины в возрасте от 25 до 84 лет. Для опроса использовались усовершенствованные нами анкеты А.О. Андреевой, Н.А. Оргиной [4], которые содержали вопросы, позволяющие оценить сроки адаптации и основные жалобы при использовании съемных протезов.

С целью дифференцированного анализа результатов опроса респонденты были разделены на три группы в зависимости от возраста.

В 1-ю группу вошли 45 пациентов (21 мужчина и 24 женщины) в возрасте 25–44 лет, во 2-ю – 55 человек в возрасте 45–64 лет (37 мужчин и 18 женщин), в 3-ю – 50 пациентов в возрасте 64–84 лет (18 мужчин и 32 женщины).

Результаты исследования. Из 150 обратившихся с целью протезирования пациентов в период проведения социологического исследования мы выяснили, что 84 пациента (56,0%) пользовались съемными протезами ранее, из них 37 (44,0%) обратились с целью их коррекции, ремонта или повторного протезирования. При этом только 3,3% пациентов отметили неудачу протезирования на имплантатах ранее.

Причиной выбора метода протезирования, а именно съемных протезов, большинство опрошенных во всех группах (89, или 59,3%) назвали отсутствие финансовой возможности протезирования на имплантатах. При этом наибольшие финансовые затруднения отмечались в третьей, старшей, возрастной группе. Страх перед оперативным вмешательством (установка имплантатов) испытывали 46 пациентов (30,7%). Неудачу протезирования на зубных имплантатах отметили только 3,3% респондентов.

Из опрошенных у 44,0% съемные протезы были изготовлены впервые, а 56,0% отметили, что пользовались ими ранее, продолжительность использования которых в 66% составила от 3 до 5 лет.

Первичность использования съемных протезов была неоднородной в разных возрастных группах (рис. 1).

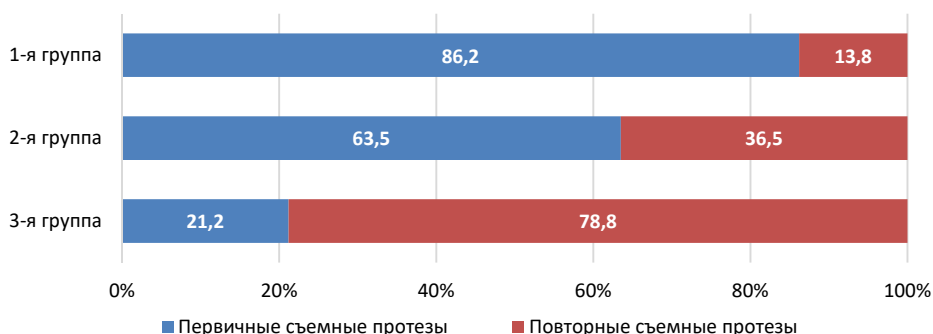


Рис. 1. Распределение респондентов в группах в зависимости от первичности протезирования съемными протезами

Вполне закономерно, что в подавляющем большинстве изготовление первичных съемных протезов в полости рта наблюдалось в самой молодой группе пациентов – 86,2%, а повторных – в самой возрастной (78,8%).

Удельный вес пациентов, носивших частичный съемный протез, достоверно выше числа пациентов с полными съемными протезами. При этом ожидаемо было минимальное количество пациентов – 3 человека (6,7%) – с полным съемным протезом в возрасте 25–40 лет.

Из пользующихся съемными протезами респондентов большинство (73,3%) отметили, что снимают их на ночь. А в первые дни использования 8,0% не могли их носить совсем и только 32,0% пользовались ими постоянно, снимая на ночь или с целью гигиены.

Основной жалобой пациентов всех возрастных групп были дискомфорт (42,6%) и болезненные ощущения в мышцах и области височно-нижнечелюстного сустава (21,4%) (таблица).

Частота жалоб пациентов, пользующихся съемными протезами, %

Жалоба	Частота жалобы
Дискомфорт (ощущение инородного тела, прикусывание щек)	42,6
Болезненные ощущения различного характера в мышцах, височно-нижнечелюстном суставе	21,4
Нарушение речи, произношение отдельных звуков	17,3
Рвотный рефлекс, чувство тошноты, «кома в горле»	8,7
Изменение вкуса	6,0
Обильное (повышенное) слюноотделение	4,0

Дифференцированный анализ результатов опроса показал, что жалобы на болезненные ощущения различного характера предъявляли пациенты всех возрастных групп, а дискомфорт беспокоил наиболее часто пациентов 2-й группы (60,0%), в то время как нарушение речи и произношение отдельных звуков в этой группе было наименьшим (7,3%) (рис. 2).

Жалобы на изменение вкуса, рвотный рефлекс, чувство тошноты предъявляли пациенты всех возрастных групп (14,7%), повышенное слюноотделение отмечали всего 4,0% опрошенных.

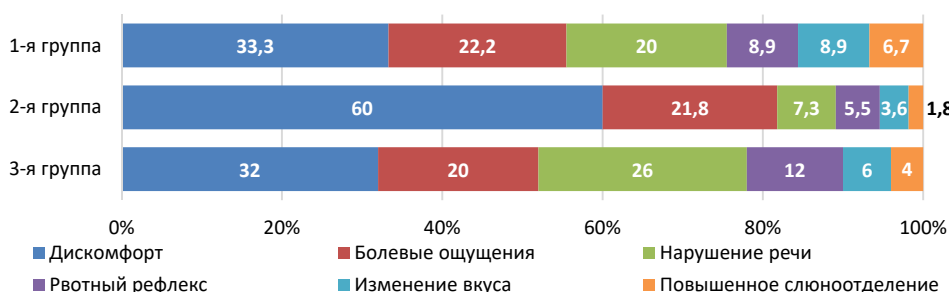


Рис. 2. Распределение жалоб пациентов со съемными протезами по возрастным группам, %

Чувство дискомфорта после начала использования СОК у большинства опрошенных (82,0%) проходило через 14–21 день, в то время как у 8,7% это чувство сохранялось более месяца. При этом 4,0% респондентов отмечали, что эти симптомы не проходили даже спустя продолжительное время, что ограничивало или делало невозможным пользование съемными протезами (рис. 3). Чаще всего жалобы в период адаптации ожидаемо предъявляли пациенты после первичного протезирования (в 65,2% случаев).

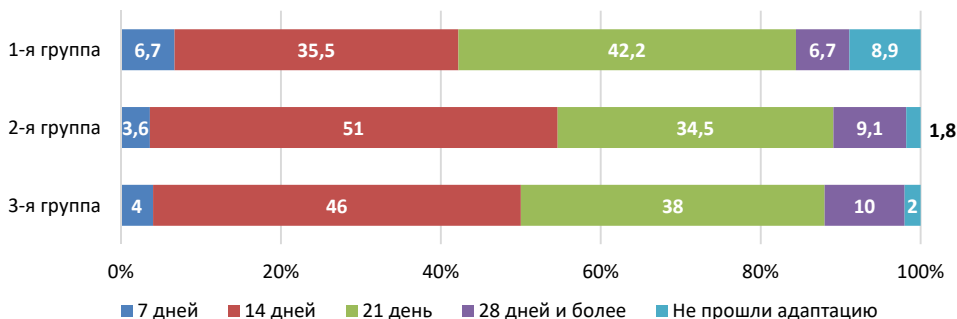


Рис. 3. Продолжительность адаптации к съемным протезам по возрастным группам

С целью корректировки изготовленных съемных протезов обращались практически все пациенты (92,0%), большинство из которых указали, что для этого понадобилось от 1 до 3 посещений. Несмотря на сложности в адаптационном периоде и неоднократные корректировки съемных протезов в условиях клиники, 61,3% респондентов полностью привыкли к протезу, который в 56,0% случаях был повторный. 21,3% не смогли привыкнуть к съемным протезам и не пользовались ими постоянно (рис. 4).

Внешний вид СОК устраивал 75,3% опрошенных. Надлежащее гигиеническое состояние протезов поддерживали 66,7% респондентов, которые чистили их утром и вечером с помощью зубной щетки и пасты. И всего 1,5% пользовались профессиональной чисткой съемных протезов.

На вопрос, касающийся выбора протезирования, 82,0% ответили, что при наличии возможности предпочли бы протезирование на дентальных имплантатах. Большинство опрошенных (58,0%) оценили съемные протезы на удовлетворительном уровне, а респонденты, давшие наиболее низкую оценку и наиболее высокую оценку удовлетворенности протезом, составили 25,3% и 16,7% соответственно.

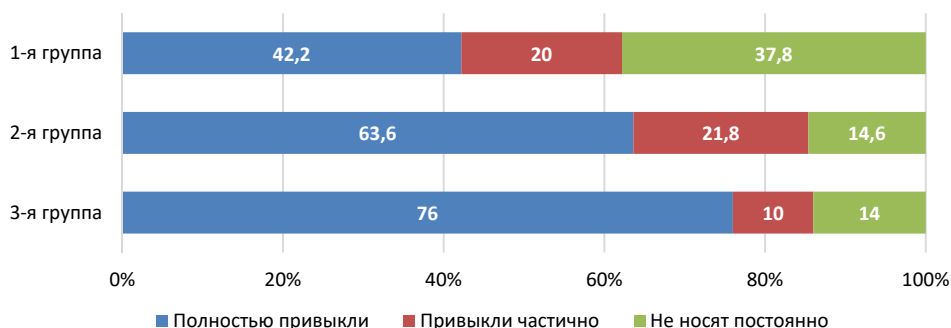


Рис. 4. Распределение респондентов в группах в зависимости от адаптации к съемным протезам, %

Выводы. Съемные протезы, как конструкция выбора, в связи с высокой потребностью у населения по-прежнему остаются востребованным видом ортопедического лечения, особенно у лиц в возрасте старше 40 лет. При этом высока мотивация пациентов к протезированию на дентальных имплантатах, возможность которого ограничивается чаще всего высокой стоимостью услуги.

Анализ причин неудовлетворенности съемными протезами показал, что наибольший дискомфорт в адаптационный период отмечался у пациентов в возрасте 45–64 лет. Чувство дискомфорта после начала использования съемных протезов у большинства опрошенных всех возрастных групп (82%) проходило через 14–21 день, в то время как у 8,7% это чувство сохранялось более месяца. При этом 4% респондентов отмечали, что эти симптомы не проходили даже спустя продолжительное время, что ограничивало или делало невозможным пользование съемными протезами. Число пациентов, у которых период адаптации к съемным протезам так и не завершился, оказалось максимальным в самой молодой возрастной группе (8,2%).

Литература

1. Абакаров С.И., Сорокин Д.В. Адаптация к съемным протезам у больных преклонного возраста // Материалы VII Всероссийского научного форума с международным участием «Стоматология–2010». М., 2010. С. 8–10.
2. Анализ факторов, влияющих на период адаптации пациентов к съемным пластиночным протезам / Ж.В. Вечеркина, Т.А. Попова, А. Заидо, К.А. Фомина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. № 1. С. 80–83.
3. Анализ адаптации пациентов к бюгельным конструкциям, изготовленным различными лабораторными методами / М.В. Михайлова, Д.А. Мошков, А.Р. Самсонов, Т.В. Калиянец // Клиническая стоматология. 2019. № 2(90). С. 88–90.
4. Андреева А.О., Оргина Н.А., Шашорин Р.В. Применение современных термопластических протезов в клинике ортопедической стоматологии при лечении частичного отсутствия зубов // Исследования в области естествознания, техники и технологий как фактор научно-технического прогресса: сб. науч. тр. Международ. науч.-практ. конф. Белгород, 2018. С. 66–70.
5. Баркан И.Ю., Стафеев А.А., Репин В.С. Особенности адаптации лиц к полным съемным протезам в аспекте оценки психоэмоционального статуса // Стоматология. 2015. Т. 94, № 5. С. 44–47.
6. Грохотов И.О. Оптимизация адаптации к съемным пластиночным протезам лиц пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
7. Ковалева И.А., Пожилова Е.В., Азарова Н.А. Особенности адаптации к полным съемным протезам пациентов пожилого возраста при повторном протезировании // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013. Спецвыпуск. С. 28–32.
8. Оценка адаптации к съемным зубным протезам у пациентов пожилого возраста / К.А. Ершов, А.В. Себитов, А.А. Шакрянци, А.Е. Дорофеев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. № 4(5). С. 469–476.

9. Чесноков В.А., Жеребцов В.В. Особенности адаптации пациентов при ортопедической реабилитации на основании оценки качества жизни и степени фиксации съемных пластиночных протезов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 2. С. 25–28.

10. Шиханов А.В. Клинические аспекты неудовлетворенности пациентов в практике ортопедической стоматологии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2016. 23 с.

ШУРЫГИН КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ – ассистент кафедры стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (feadux@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0455-8696>).

МАТВЕЕВ РОМАН СТАЛИНАРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>).

Konstantin N. SHURYGIN, Roman S. MATVEEV

THE RESULTS OBTAINED BY THE ANALYSIS OF THE REASONS FOR DISSATISFACTION WITH REMOVABLE DENTURES IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Key words: adaptation, removable dentures, causes of dissatisfaction.

Secondary adentia is a fairly wide-spread condition among the population. Even at current level of dentistry and materials science development the proportion of patients who do not use removable dentures, according to various data from foreign and domestic researchers, reaches almost a third. Another 30-40% have difficulty using them, which limits the use of prosthetics and reduces the quality of life in patients with adentia.

The aim of the study is to analyze the reasons for dissatisfaction with removable dentures among patients belonging to various age groups.

Materials and methods. A sociological study of 150 patients aged 25 to 84 years with secondary adentia was conducted on the basis of the AI "Republican Dental Polyclinic" under the Health Ministry of Chuvashia. For the purpose of a differentiated analysis of the survey results, the respondents were divided into three groups by age and gender. The first group included 45 patients aged 25–44 years, the second – 55 persons aged 45–64 years, the third – 50 patients aged 64–84 years.

Results. Out of 150 patients who applied for prosthetics during the sociological study, we found out that 84 patients (56.0%) had used removable dentures before, and 37 of them (44.0%) applied for their correction, repair or re-prosthetics. At this, only 3.3% of patients noted failed implant-based prosthetics performed earlier. Almost all patients complained of discomfort and painful sensations of various character, which disappeared in 14-21 days after the start of using removable dentures in 82.0% of the respondents, and in 8.7% pain persisted for more than a month. At this, 4.0% of respondents noted that these symptoms did not go away even after a long time. However, 24.7% of the respondents could not get used to removable dentures and did not use them permanently. 8.2% of patients in the young age group did not complete the period of adaptation to removable dentures.

Conclusions. The analysis of the reasons for dissatisfaction with removable dentures showed that the greatest discomfort during the adjustment period was observed in patients aged 45–64 years. The feeling of discomfort after the start of using removable dentures in the majority of respondents of all age groups (82%) passed after 14-21 days, while in 8.7% it persisted for more than a month. At this, 4% of respondents noted that these symptoms did not go away even after a long time, which limited or made it impossible to use removable dentures. The number of patients whose period of adaptation to removable dentures was not completed was the highest in the youngest age group (8.2%).

References

1. Abakarov S.I., Sorokin D.V. Adaptatsiya k s'emnym protezam u bol'nykh preklonnogo vozrasta [Adaptation to removable dentures in elderly patients]. In: *Materialy VII Vserossiiskogo nauchnogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem "Stomatologiya-2010"* [Proc. of the 7th Russ. Sci. Forum with Int. Participation "Dentistry-2010"]. Moscow 2010, pp. 8–10.

2. Vecherkina Zh.V., Popova T.A., Zaido A., Fomina K.A. Analiz faktorov, vliyayushchikh na period adaptatsii patsientov k s'emnym plastinochnym protezam [Analysis of factors affecting the adaptation period of patients to removable plastic dentures]. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*, 2016, no. 1, pp. 80–83.

3. Mikhailova M.V., Moshkov D.A., Samsonov A.R., Kaliyants T.V. *Analiz adaptatsii patsientov k byugel'nyim konstruktsiyam, izgotovlennym razlichnymi la-boratornymi metodami* [Analysis of patients' adaptatio to bracket-supported structures made using various laboratory methods]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2019, vol. 2(90), pp. 88–90.
4. Andreeva A.O., Orgina N.A., Shashorin R.V. *Primenenie sovremennykh termoplasticheskikh protezov v klinike ortopedicheskoi stomatologii pri lechenii chastichnogo otsutstviya zubov* [Application of modern thermoplastic prostheses in the clinic of orthopedic dentistry for the treatment of partial tooth loss]. In: *Issledovaniya v oblasti estestvoznaniya, tekhniki i tekhnologii kak faktor nauchno-tehnicheskogo progressa: sb. nauch. tr. Mezhdunarod. nauch-prakt. konf.* [Proc. of Int. Sci. Conf. "Research in the field of natural sciences, engineering, and technology as a factor of scientific and technological progress"]. Belgorod, 2018, pp. 66–70.
5. Barkan I.Yu., Stafeev A.A., Repin V.S. *Osobennosti adaptatsii lits k polnym s'emnym protezam v aspekte otsenki psikhoemotsional'nogo statusa* [Features of adaptation of individuals to full removable dentures in terms of assessing their psychoemotional status]. *Stomatologiya*, 2015, vol. 94, no. 5, pp. 44–47.
6. Grokhotov I.O. *Optimizatsiya adaptatsii k s'emnym plastinchnym protezam lits pozhilogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Optimization of adaptation to removable plate prostheses for the elderly. Abstract of Cand. Diss.]. Ekaterinburg, 2015, 26 p.
7. Kovaleva I.A., Pozhilova E.V., Azarova N.A. *Osobennosti adaptatsii k polnym s'emnym protezam patsientov pozhilogo vozrasta pri povtornom protezirovanii* [Features of adaptation to full removable prostheses in elderly patients during repeated prosthetics]. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*, 2013, Special issue, pp. 28–32.
8. Ershov K.A., Sebitov A.V., Shakr'yants A.A., Dorofeev A.E. *Otsenka adaptatsii k s'emnym zubnym protezam u patsientov pozhilogo vozrasta* [Assessment of adaptation to removable dentures in elderly patients]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2017, no. 4(5), pp. 469–476.
9. Chesnokov V.A., Zherebtsov V.V. *Osobennosti adaptatsii patsientov pri ortopedicheskoi reabilitatsii na osnovanii otsenki kachestva zhizni i stepeni fiksatsii s'emnykh plastinchnykh protezov* [Features of patient adaptation during orthopedic rehabilitation based on the assessment of quality of life and the degree of fixation of removable plate prostheses]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 25–28.
10. Shikhanov A.V. *Klinicheskie aspekty neudovletvorennosti patsientov v praktike orto-pedicheskoi stomatologii* [Clinical Aspects of Patient Dissatisfaction in Orthopedic Dentistry. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2016, 23 p.

KONSTANTIN N. SHURYGIN – Assistant Lecturer, Department of Dentistry, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (feadux@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0455-8696>).

ROMAN S. MATVEEV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>).

Формат цитирования: Шурьгин К.Н., Матвеев Р.С. Результаты анализа причин неудовлетворенности съемными протезами у пациентов различных возрастных групп [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 30–36. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-30-36.

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ЗАГРУДИННОМ УЗЛОВОМ ЗОБЕ (клинический случай)

Ключевые слова: узловой зоб, щитовидная железа, лучевая визуализация, тиреоидэктомия.

В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости патологиями щитовидной железы. Диагностика узлового зоба продолжает оставаться предметом дискуссий, поскольку его размеры оказывают влияние как на риск малигнизации, так и на вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений. Описан клинический случай пациентки с крупным загрудинным узловым зобом, сопровождавшимся быстрым увеличением образования и развитием симптомов гипертиреоза, что послужило основанием для проведения тиреоидэктомии. Комплексный подход, включавший тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование шеи, пункционную биопсию, мультиспиральную компьютерную томографию и радионуклидную сцинтиграфию, позволил достоверно установить диагноз и рекомендовать хирургическое лечение.

Введение. В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости патологиями щитовидной железы (ЩЖ) [4, 9, 11]. Узловой зоб обнаруживается у 76% здоровых людей [10]. В 2023 г. в России распространенность рака ЩЖ составила 138 случаев на 100 000 населения [5]. Индекс накопления контингента больных раком ЩЖ является одним из наиболее высоких среди всех видов онкологических заболеваний в России и достигает значения 8,3 [5]. Однако в большинстве случаев узловые образования ЩЖ все же являются доброкачественными и только до 5–7% – злокачественными [6, 12, 13].

Несмотря на отсутствие единого подхода к определению узлового зоба, размер образования оказывает существенное влияние как на риск злокачественного перерождения, так и на частоту хирургических осложнений [13]. Особую сложность в плане диагностики и лечения представляют случаи крупных форм зоба, способные приводить не только к компенсаторным нарушениям дыхательных функций и акта глотания, но также вызывать состояния, угрожающие жизни пациентов [2, 3].

По данным разных авторов, загрудинный узловой зоб встречается в 3–6% случаев и распространяется в переднее средостение (до 90%) [7, 8].

Диагностика загрудинного узлового зоба затруднена ввиду его расположения на ограниченном пространстве большого количества органов и отсутствия специфических признаков [1, 7]. Поэтому достоверная и своевременная лучевая диагностика загрудинного зоба является одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии.

Описание клинического случая. Пациентка А., 61 год. Из анамнеза выявлено, что пациентка считает себя больной с 2013 г., когда впервые при проведении УЗИ ЩЖ был обнаружен узел правой доли ЩЖ. Гормональные исследования показали сохранение эутиреоза. У эндокринолога не наблюдалась.

В сентябре 2021 г. начала замечать частое сердцебиение, перебои в работе сердца. Обратилась к участковому терапевту. Была назначена консультация кардиолога и эндокринолога. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ в динамике выявлено увеличение размеров узлового образования правой доли ЩЖ. По лабораторным данным определялся гипертиреоз ТТГ – 0,18 мМЕ/л (в норме 0,3–4,0 мМЕ/л). Эндокринолог назначила мерказолил, на фоне которого добились эутиреоза.

Ухудшение состояния пациентки было отмечено с ноября 2024 г., которое проявлялось увеличением размеров шеи без сопутствующего дискомфорта и нарушений акта глотания.

При осмотре у пациентки выявлено увеличение объема шеи, преимущественно с правой стороны. Кожа шейной области без видимых изменений. При пальпации ЩЖ мягкоэластичной консистенции, безболезненная, с ограниченной подвижностью. В правой доле ЩЖ выявлен узел размером около 5 см. Шейные лимфатические узлы не пальпируются.

Было проведено УЗИ шеи. Факторы, затрудняющие исследование: увеличенная правая доля ЩЖ. Перешеек визуализируется частично. Правая доля увеличена в размере до 44×46×58 мм, с четкими контурами, объем правой доли – 58,7 см³. В правой доле определяется гипоехогенный узел, занимающий всю долю ЩЖ размером 29×27×32 мм, распространяется в грудную полость, кровоток при ЦДК – периферический. Оценка узлов – TIRADS 3. Левая доля размерами до 20×24×39 мм, имеет типичное расположение, с четкими ровными контурами, объем 24,5 см³. В левой доле определяются гипоехогенные образования размерами до 25 мм, с четкими ровными контурами, кровоток – периферический. Общий объем железы 83,2 см³. Подчелюстные и надключичные лимфатические узлы не визуализируются. Заключение: диффузный многоузловой загрудинный зоб (рис. 1).

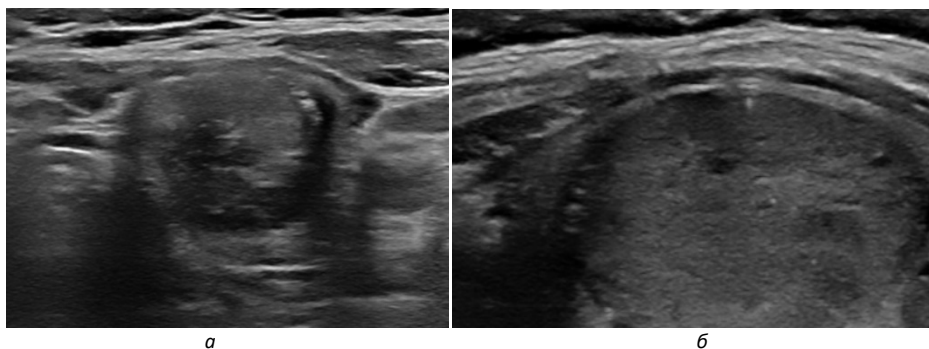


Рис. 1. УЗИ ЩЖ: а – поперечный срез левой доли; б – продольный срез, фрагмент правой доли (полное измерение невозможно). Узловой загрудинный зоб правой доли

Пациентке назначена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). Цитологическое заключение – Коллоидный зоб. Bethesda 2.

По лабораторным данным у пациентки отмечается гипертиреоз: ТТГ – 0,08 мМЕ/л (в норме 0,3–4,0 мМЕ/л).

Пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов шеи и верхнего средостения (ЭЭД 4 мЗв). Исследование органов шеи проведено в хеликальном режиме сканирования, толщиной среза 1,25 мм. ЩЖ увеличена в размерах:

правая доля до 52×50 мм, распространяется каудально в грудную полость, нижним полюсом спускается на верхний этаж средостения примерно на 5 мм. Структура негомогенная за счет наличия разнокалиберных гиподенсных образований обызвествлениями в структуре до 19 мм. Определяется неоднородной структуры с обызвествлениями узел размером до 25×33 мм. Образование несколько отодвигает трахею справа налево, без признаков инвазивного роста. Левая доля размерами до 40×38 мм с наличием разнокалиберных гиподенсных образований размерами до 15 мм. Также кзади от левой доли узел негомогенной структуры, аналогичный паренхиме железы, прежних размеров до 27×17 мм. Ротовая полость, глотка, гортань без особенностей. Околоушные слюнные железы без патологических изменений. Лимфатические узлы шеи обычной формы и размеров.

Заключение: КТ-признаки узлового зоба правой доли ЩЖ с распространением в верхнее средостение (рис. 2).

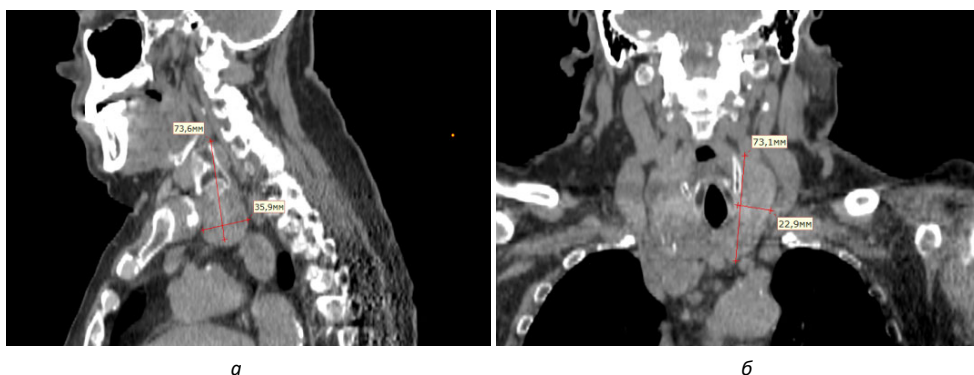


Рис. 2. МСКТ органов шеи:
а – срез в сагиттальной плоскости; б – срез во фронтальной плоскости.
Крупный узел правой доли ЩЖ

Пациентке выполнена радионуклидная скintiграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом. На скintiграмме ЩЖ, выполненной через 15 мин после введения радиофармпрепарата, определяется физиологическое накопление пертехнетата слюнными железами с обеих сторон. Визуально отмечается менее выраженное накопление радиофармпрепарата в правой доле ЩЖ, особенно в проекции нижнего полюса и верхней половины исходящего из нее узла (гипоаккумулятивная «холодная» зона). Нижняя половина данного узла сохраняет функциональную активность и умеренно интенсивно накапливает радиофармпрепарат («теплый» очаг). При этом общий индекс накопления составил 0,6% (при норме 1–1,8%). Заключение: скintiграфические признаки узлового загрудинного зоба при общей сниженной накопительной функции (рис. 3).

Клинический диагноз: диффузно-узловой зоб, синдром компрессии органов шеи, тиреотоксикоз средней степени тяжести, медицинская компенсация.

Проведено оперативное лечение – тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. Правая и левая доли ЩЖ удалены полностью, выполнен гемостаз.

Макропрепарат: удаленная ЩЖ с неоднородными узлами обеих долей до 35 мм, центральная клетчатка с лимфатическими узлами до 7 мм серого цвета (рис. 4).

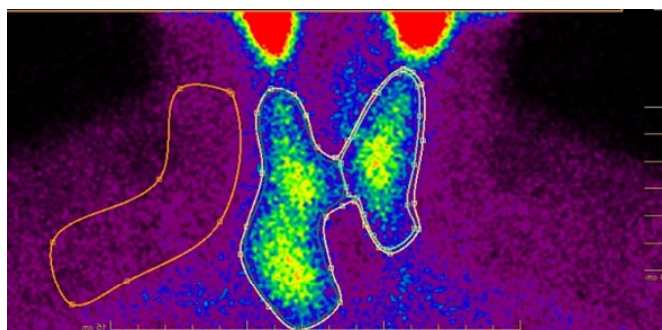


Рис. 3. Радионуклидная сцинтиграфия ЩЖ.
Узловой загрудинный зоб



Рис. 4. Макропрепарат удаленной ЩЖ

Результаты патогистологического исследования: узловой коллоидный зоб (рис. 5).
В лимфатических узлах элементов опухолевого роста не отмечено.

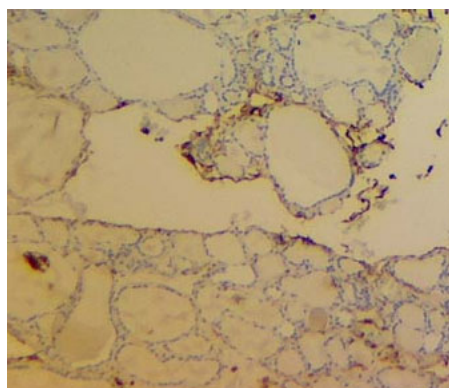


Рис. 5. Коллоидный зоб

Обсуждение. Представленный клинический случай с узловым загрудинным зобом больших размеров (объем ЩЖ по УЗИ – 83,2 см³, интраоперационные данные – вес 99 г) обуславливает применение более расширенной дооперационной дифференциальной диагностики узловой патологии ЩЖ.

Показания к хирургическому лечению узлового зоба должны быть обоснованными и профессиональными, поскольку не все узловые образования подлежат хирургическому лечению. Эутиреоидный узловой зоб без подозрения на злокачественность не является показанием к хирургическому вмешательству на ЩЖ. Так как у пациентки наблюдалось резкое увеличение узлового образования и появление признаков гипертиреоза, было назначено оперативное удаление ЩЖ. Тщательно собранный клинический анамнез, детальное обследование области шеи, квалифицированное УЗИ шеи, пункционная биопсия, МСКТ и радионуклидная скintiграфия позволили своевременно провести дифференциальную диагностику патологии ЩЖ и рекомендовать операцию на ЩЖ.

Выводы. Данный клинический случай подчеркивает важность комплексного использования основных методов лучевой визуализации в дифференциальной диагностике загрудинного узлового зоба, что является обязательным этапом предоперационного обследования пациентов с крупными узловыми образованиями ЩЖ. Каждый из применяемых методов – УЗИ, МСКТ и радионуклидная скintiграфия – обеспечивает получение специфической информации, необходимой для точного определения локализации, размеров, структуры узлов, а также оценки распространенности патологического процесса и возможного вовлечения окружающих анатомических структур. Такой многоуровневый подход позволяет повысить точность дифференциальной диагностики, оптимизировать выбор лечебной тактики и минимизировать риски хирургических осложнений, что особенно важно при планировании оперативного вмешательства у пациентов с загрудинным узловым зобом больших размеров.

Литература

1. Гостимский А.В., Карпатский И.В., Матвеева З.С. Диагностика и выбор хирургической тактики при шейно-грудинном зобе // Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23, № 2. С. 52–58.
2. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров / С.Н. Пампутис, И.Е. Беляков, А.Д. Дякив, Ю.К. Александров // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 4. С. 145–148. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.
3. Предложения по реализации стратификационной системы TI-RADS в России и / Е.П. Фусенко, А.Н. Сенча, А.Н. Каприч и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 4. С. 36–47.
4. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: шаг за шагом // От простого к сложному. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 203 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
6. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы TI-RADS // Acta Medica Eurasica. 2017. № 4. С. 37–44.
7. Хирургическое лечение пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы при ее загрудинном расположении [Электронный ресурс] / Д.М. Красильников, Д.М. Миргасимова, В.Ю. Матвеев и др. // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33273>. DOI: 10.17513/spno.33273.
8. Хирургическое лечение рецидивного зоба, локализованного в заднем средостении / А.С. Кузьмичев, А.Л. Акинчев, В.И. Ломакин и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2020. Т. 179, № 1. С. 63–65.
9. An J.H., Kim H.Y., Kim S.G. et al. Endpoints for screening thyroid cancer in the Republic of Korea: thyroid specialists' perspectives. *J Endocrinol Invest.*, 2017, vol. 40(6), pp. 683–685. DOI: 10.1007/s40618-016-0596-4.
10. Hazout C., Daniel A., Ziv O. et al. Do extremely large goiters carry a higher risk of malignancy or complications? A case control study. *Am J Otolaryngol.*, 2024, vol. 45(4), 104283. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104283.
11. Holzer K., Bartsch D.K. Nodular goiter. *Chirurg.*, 2020, vol. 91(9), pp. 712–719. DOI: 10.1007/s00104-020-01218-3.

12. Salamanca-Fernández E., Rodríguez-Barranco M., Chang-Chanetal Y.L. Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study. *Endocrine*, 2018, vol. 62(2), pp. 423–431. DOI: 10.1007/s12020-018-1681-6.

13. Wang F., Yu X., Ren Z., Wang Y. Case report: Preliminary study on the diagnosis and treatment of respiratory distress in patients with giant nodular goiter complicated with severe COVID-19. *Front Med (Lausanne)*, 2023, vol. 0, 1204658. DOI: 10.3389/fmed.2023.1204658.

АЛЕКСАНДРОВ ЮРИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (yuka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

Yuri K. ALEKSANDROV, Lyubov A. TIMOFEEVA

FEATURES OF RADIATION IMAGING IN CASE OF RETROSTERNAL NODULAR GOITER (clinical case)

Key words: nodular goiter, thyroid gland, radiation imaging, thyroidectomy.

Recently, there has been an increase in the incidence of thyroid diseases worldwide. The diagnosis of nodular goiter continues to be a subject of debate, as its size influences both the risk of malignant transformation and the likelihood of intra- and postoperative complications. A clinical case of a female patient with a large retrosternal nodular goiter is described; it was accompanied by a rapid growth of the neoplasm and development of hyperthyroidism symptoms, which served as the basis to carry out thyroidectomy. An integrated approach, which included taking a thorough medical history, physical examination, ultrasound examination of the neck, puncture biopsy, multispiral computed tomography and radionuclide scintigraphy, made it possible to make a reliable diagnosis and recommend surgical treatment.

References

1. Gostimskii A.V., Karpatskii I.V., Matveeva Z.S. *Diagnostika i vybor khirurgicheskoi taktiki pri sheino-zagrudinnom zobe* [Diagnostic and choice of surgical tactics in patients with retrosternal goiter]. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 52–58.
2. Pamputis S.N., Belyakov I.E., Dyakiv A.D., Aleksandrov Yu.K. *Osobennosti predoperatsionnogo obsledovaniya patsientov s zobom bol'shikh razmerov* [Features of preoperative evaluation of patients with a goiter of large sizes]. *Prakticheskaya meditsina*, 2019, vol. 17, no. 4, pp. 145–148. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148.
3. Fisenko E.P., Sencha A.N., Katrich A.N. et al. *Predlozheniya po realizatsii klassifikatsii TI-RADS v Rossii* [Proposals for implementation of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in Russia]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2019, no. 4, pp. 36–47.
4. Sencha A.N. *Ul'trazvukovoe issledovanie shchitovidnoi zhelezy: shag za shagom* [Thyroid ultrasound: step by step]. In: *Ot prostogo k slozhnomu* [From simple to complex]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2019, 203 p.
5. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi nasele-niyu Rossii v 2023 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2023]. Moscow, 2024, 262 p.
6. Timofeeva L.A., Aleshina T.N. *Diagnosticheskaya taktika pri uzlovykh obrazovaniyakh shchitovidnoi zhelezy na osnove sistemy TI-RADS* [Diagnostic tactics with palpable thyroid abnormalities based on TI-RADS system]. *Acta Medica Eurasica*, 2017, no. 4, pp. 37–44.
7. Krasil'nikov D.M., Mirgasimova D.M., Matveev V.Yu. et al. *Khirurgicheskoe lechenie patsientov s dobrokachestvennymi zabolevaniyami shchitovidnoi zhelezy pri ee zagrudinnom raspolozhenii* [Surgical treatment of patients with benign diseases of the thyroid gland with its retrosternal location]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2024, no. 1. Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=33273>. DOI: 10.17513/spno.33273.
8. Kuzmichev A.S., Akinchev A.L., Lomakin V.I. et al. *Khirurgicheskoe lechenie retsidivnogo zoba, lokalizovannogo v zadnem sredostenii* [Surgical treatment of recurrent goiter located in the posterior mediastinum]. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2020, vol. 179(1), pp. 63–65.

9. An J.H., Kim H.Y., Kim S.G. et al. Endpoints for screening thyroid cancer in the Republic of Korea: thyroid specialists' perspectives. *J Endocrinol Invest.*, 2017, vol. 40(6), pp. 683–685. DOI: 10.1007/s40618-016-0596-4.
10. Hazout C., Daniel A., Ziv O. et al. Do extremely large goiters carry a higher risk of malignancy or complications? A case control study. *Am J Otolaryngol.*, 2024, vol. 45(4), 104283. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104283.
11. Holzer K., Bartsch D.K. Nodular goiter. *Chirurg.*, 2020, vol. 91(9), pp. 712–719. DOI: 10.1007/s00104-020-01218-3.
12. Salamanca-Fernández E., Rodriguez-Barranco M., Chang-Chanetal Y.L. Thyroid Cancer Epidemiology in SouthSpain: a population-based time trend study. *Endocrine*, 2018, vol. 62(2), pp. 423–431. DOI: 10.1007/s12020-018-1681-6.
13. Wang F., Yu X., Ren Z., Wang Y. Case report: Preliminary study on the diagnosis and treatment of respiratory distress in patients with giant nodular goiter complicated with severe COVID-19. *Front Med (Lausanne)*, 2023, vol. 0, 1204658. DOI: 10.3389/fmed.2023.1204658.

YURI K. ALEKSANDROV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgical Diseases, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (yka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

**LYUBOV A. TIMOFEEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propae-
deutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University,
Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).**

Формат цитирования: Александров Ю.К., Тимофеева Л.А. Особенности лучевой визуализации при загрудинном узловом зобе (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 37–43. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-37-43.

СТРУКТУРА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА (обзор литературы)

Ключевые слова: кожа, строение кожи, слои кожи, эпидермис, дерма, подкожно-жировая клетчатка (гиподерма).

В обзорной статье представлены результаты анализа анатомо-морфологических особенностей кожи – одного из ключевых органов человеческого организма. Подробно описаны гистологическая структура и физиологические функции основных ее слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. Детально рассмотрены клеточный состав и структурная организация эпидермиса (базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой слои), а также дермы (сосочковый и сетчатый слои). Проведен анализ морфофункциональных особенностей клеток кожи, включая кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерганса и фибробласты.

Введение. Кожа представляет собой сложную многослойную структуру, осуществляющую широкий спектр жизненно важных функций, обеспечивая не только механическую защиту организма от внешних факторов, но и играя ключевую роль в поддержании постоянства внутренней среды (гомеостаза), иммунной регуляции, терморегуляции, а также сенсорном восприятии окружающей среды. Кожа также является важным компонентом эндокринной системы, синтезируя и метаболизируя биологически активные вещества, такие как витамин D. Изучение строения кожи имеет огромное значение для медицины, косметологии и дерматологии, поскольку позволяет лучше понять механизмы ее функционирования, а также выявить и разработать методы лечения различных заболеваний.

Цель обзора – на основе анализа научной литературы изучить морфологические особенности здорового кожного покрова.

Для обзора литературы был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и др. за период с 2000 по 2025 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: кожа, строение кожи, эпидермис, дерма, гиподерма, клетки кожи, слои кожи. Для анализа было использовано 26 отечественных и зарубежных литературных источников, включая учебники, учебные пособия и научные статьи.

Общие сведения о коже. Кожа является крупнейшим органом человеческого тела, составляющим около 15% массы взрослого, и отличается высокой скоростью обновления [15, 22]. Средняя толщина кожи около 2 мм, но она может варьировать в зависимости от анатомического расположения от 0,5 до 5 мм [4]. Так, на спине, ладонях и подошвах толщина кожи может достигать 3 мм, а в области век – всего 0,05 мм. Участок кожи площадью около 6,5 квадратных сантиметра может содержать в среднем 25 нервных волокон, более тысячи нервных окончаний, 65 волосяных фолликулов и кровеносные сосуды общей протяженностью около 6 м [1]. Благодаря такому строению кожа быстро реагирует

на внешние раздражители. Выдающийся патологоанатом Р. Вирхов рассматривал кожу как эффективный, но не одушевленный барьер, однако было установлено динамическое взаимодействие между кожей и другими компонентами иммунной системы [21]. В коже может накапливаться до одного литра крови, что связано с развитой в ней сосудистой сетью [2]. Через кожные покровы выводятся различные продукты обмена, а также до 1% всей воды, которая содержится в организме [2].

Кожные покровы человека обладают рядом индивидуальных характеристик, которые варьируют в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, типа кожи, а также анатомической локализации. Характеристики кожи могут изменяться в зависимости от индекса массы тела и образа жизни [9]. Так, в литературных источниках имеются сведения о том, что люди африканского, латиноамериканского, азиатского, гавайского, тихоокеанского и коренного происхождения, имеющие более темный оттенок кожи, чаще страдают от уникальных кожных заболеваний или от распространенных заболеваний, которые имеют уникальный внешний вид. Это объясняется структурными и функциональными различиями между этой группой населения и людьми со светлым оттенком кожи, в частности, речь идет о структурных различиях в меланосомах, роговом слое, эпидермисе и дерме [14]. Любопытны данные, освещающие взаимосвязь центральной нервной системы и кожных покровов. Недавние научные исследования выявили, что механизмы, регулирующие пигментацию кожи, могут оказывать прямое или косвенное воздействие на поведение человека. В то же время установлено, что нейронные и гормональные реакции, которые контролирует центральная нервная система, влияют на пигментацию кожи, например, в состоянии стресса. В дополнение можно привести болезнь Паркинсона, которая характеризуется нейродегенеративными изменениями в базальных ганглиях. Одним из интересных аспектов этого заболевания является повышенный риск развития меланомы [7].

Более чем столетние исследования кожи и ее структуры позволили получить более детальное представление о ее сложности. Изучены микроанатомия кожи и множество иммунных и других клеток, которые в ней содержатся. Недавно проведенные транскриптомические исследования, включая анализ на уровне отдельных клеток, позволили составить карту экспрессии генов в клетках кожи и выявить специфические для кожи гены. Это указывает на то, что кожа и ее клетки используют уникальные протеомы для выполнения структурных, гомеостатических и иммунных функций [11]. Относительно недавнее открытие – микроРНК (класс малых некодирующих РНК, выполняющих множество биологических функций благодаря своей способности регулировать экспрессию генов посредством посттранскрипционного подавления генов). Интересно, что ряд микроРНК активно экспрессируется в коже и, вероятно, является ключевым регулятором многочисленных жизненно важных процессов, поддерживающих нормальное функционирование [12]. Все основные типы клеток в коже человека имеют функциональную циркадную систему и демонстрируют определенные периоды и фазовые соотношения в экспрессии генов, что указывает на наличие регуляторных механизмов, характерных для каждого типа клеток. Эти колебания в разных типах клеток, вероятно, действуют согласованно, обеспечивая ритмические функции в коже [19].

Следует отметить, что в настоящее время в литературных данных имеются сведения о применении 3D-эквивалентов человеческой кожи в ее исследовании. Они могут частично воспроизводить физиологические функции кожи,

в частности, способность к пролиферации, синтез внеклеточного матрикса, клеточную передачу сигналов и реакцию на различные раздражители, а также являются более полезными моделями для разработки лекарств, моделирования заболеваний и фундаментальных исследований кожи, нежели двумерные монослойные клеточные культуры. Данные модели могут применяться в качестве альтернативы экспериментам на животных [16].

В процессе развития организма кожа формируется из двух зародышевых листков – эктодерма дает начало эпидермису и его производным, в свою очередь, мезодерма формирует дерму, подкожно-жировую клетчатку, включая соединительную ткань и кровеносные сосуды.

Строение кожи. Кожа – это многослойный орган, включающий в себя эпидермис, дерму и гиподерму (подкожно-жировую клетчатку), а также в ней присутствуют потовые и сальные железы, производными кожи являются волосы и ногти.

Эпидермис. Самым верхним слоем кожи является эпидермис, представленный многослойным плоским ороговевающим эпителием. В составе эпидермиса отсутствуют сосуды, а толщина его может меняться от 0,03 до 1,5 мм и более. Так, наиболее «толстая» кожа покрывает ладони и подошвы, а «тонкая» – остальные области тела. Уникален и клеточный состав данного слоя, в нем встречаются кератиноциты, меланоциты, Т-лимфоциты, клетки Лангерганса, клетки Гринштейна, осязательные клетки Меркеля [4]. Основная функция эпидермиса – образование защитного, полупроницаемого рогового слоя, барьерная функция которого обеспечивается упорядоченными липидными пластинами, локализованными во внеклеточном пространстве между корнеоцитами [18]. Эпидермис защищает организм от механических повреждений, проникновения микроорганизмов, ультрафиолетового излучения, предотвращает потерю воды и нарушение баланса электролитов в организме. Стоит добавить, что эпидермис участвует в распознавании чужеродных агентов (в частности, бактерий) и активации иммунного ответа, а также выполняет регенеративную функцию. В эпидермисе содержатся рецепторы, которые воспринимают тактильные, температурные и другие внешние воздействия. Под воздействием ультрафиолетовых лучей в данном слое кожи происходит синтез витамина D. Процесс дифференцировки эпидермиса регулируется концентрацией внеклеточных ионов кальция. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что кератиноциты, культивируемые в среде с низкой концентрацией кальция (около 0,04 мМ), демонстрируют недифференцированный фенотип, характерный для базальных клеток, а увеличение концентрации кальция до 0,14 мМ приводит к терминальной дифференцировке [17].

Эпидермис состоит из пяти основных слоев: базального, шиповатого, зернистого, блестящего, рогового, каждый из которых представлен в коже ладоней и подошв, однако на остальных участках тела отсутствует блестящий слой [6]. Структура эпидермиса преобразуется от безъядерных клеток рогового слоя на поверхности до клеток шестиугольной формы в базальном слое [25].

Самым глубоким слоем эпидермиса является базальный слой, представленный одним рядом клеток. Базальный слой состоит в основном из клеток кератиноцитов, которые активно делятся, что способствует обновлению эпидермиса. Помимо кератиноцитов, встречаются и другие клеточные популяции, в частности, меланоциты, стволовые клетки, клетки Меркеля и Лангерганса [2]. Благодаря особенностям клеточного состава базального слоя происходит физиологическая регенерация эпидермиса (каждые 3-4 недели). Роль базального слоя состоит в производстве кератиноцитов, выработке витамина D,

защите от ультрафиолетового излучения, а также создании тактильных ощущений. Клеточные популяции базального слоя могут стать основой для возникновения раковых опухолей.

Шиповатый слой включает в себя от 5 до 10 рядов клеток, связь между которыми осуществляется так называемыми десмосомами, что способствует прочности кожного покрова, а клеточный состав представлен полигональной формы кератиноцитами, синтезирующими кератин и ламеллярные гранулы, а также клетками Лангерганса, располагающимися между ними [2]. Вероятно, ламеллярные гранулы формируются в аппарате Гольджи и на сегодняшний день рассматриваются как составляющие тубуло-везикулярной транс-Гольджи-сети [18]. Они представляют собой трубчатые или яйцевидные мембрано-связанные органеллы [17]. Шиповатый слой представляет собой основной барьер, препятствующий внедрению в организм чужеродных веществ из окружающей среды.

Зернистый слой формируют кератиноциты, расположенные в 3–4 ряда, для которых характерна овальная форма и наличие гранул кератогиалина [2]. Содержащиеся в зернистом слое липиды способствуют формированию водонепроницаемого барьера, который, в свою очередь, защищает кожу от потери влаги.

Основу блестящего слоя составляют плоские кератиноциты (эпидермальные корнеоциты) [2], тело которых пропитано эледином (особое белковое вещество), придающим коже гладкость и блеск. Задачами этого слоя являются увеличение растяжимости, защита ладоней и подошв от трения и участие в формировании водонепроницаемости кожных покровов.

Роговой слой является самым верхним и самым толстым слоем эпидермиса, который представлен роговыми чешуйками, имеющими вид расположенных друг на друге плоских многогранников, а также связанных между собой межклеточным цементирующим веществом, в составе которого содержатся липиды, что обеспечивает непроницаемость для воды [2]. Помимо удерживания влаги, указанный слой играет роль среды для собственной микрофлоры, а также препятствует попаданию чужеродных агентов в организм. Роговой слой постоянно обновляется, и его клетки отшелушиваются.

Основной клеточной популяцией эпидермиса, составляющей примерно 85% от общего числа клеток и встречающейся во всех его слоях, являются кератиноциты [4]. Кератиноциты представляют собой стволовые клетки межфолликулярного эпидермиса, наделенные высокой митотической активностью, благодаря которой поддерживается постоянное обновление данной ткани [3]. Эти клетки участвуют в формировании защитного барьера благодаря десмосомам, соединяющим клетки глубоких слоев, и гидрофобным свойствам роговых чешуек, а также в привлечении и активации Т-лимфоцитов, регуляции уровня кальция, обеспечивая поглощение ультрафиолетового излучения кожей и способствуя активации витамина D [4]. В кератиноцитах синтезируется ряд важных белков – кератин, инволюкрин, филагрин и др. Они являются активными участниками процесса ороговения (кератинизации) эпидермиса. Кератиноциты претерпевают радикальные изменения по мере продвижения из самого глубокого слоя эпидермиса, где они «рождаются», в верхний слой, где они в итоге отшелушиваются. Кератиноциты вырабатывают широкий спектр цитокинов, которые высвобождаются под действием таких внешних раздражителей, как травмы, бактериальные инфекции, ультрафиолетовое излучение [24].

Около 10–25% клеток базального слоя эпидермиса – это меланоциты, имеющие многоотростчатую форму. В их телах и отростках находятся меланосомы (специфические мембранные органеллы), содержащие пигмент меланин. Меланин образуется из аминокислот тирозина под воздействием ферментов тирозиназы и ДОФА-оксидазы [4]. Процесс образования меланина регулируется гипофизом посредством меланоцитстимулирующего гормона. В процессе меланогенеза также участвуют ионы меди, витамин С, адреналин, норадреналин, гормоны щитовидных и половых желез [5]. Меланин встраивается в кератиноциты при перемещении меланоцитов в верхние слои эпидермиса, обеспечивая защиту кожи от ультрафиолетового излучения и определяя ее цвет. Количество пигмента меланина варьирует в зависимости от интенсивности ультрафиолетового облучения. Стоит отметить, что с патологией пигментных клеток меланоцитов связано развитие меланомы и витилиго.

В составе базального и шиповатого слоя содержатся клетки Лангерганса (эпидермальные макрофаги), составляющие от 2 до 8% клеток эпидермиса и выступающие в роли клеточных иммунных защитников первой линии кожи [2, 4]. Для них характерна многоотростчатая форма, а также эти клетки содержат гранулы Бирбека и цитоплазматические органеллы в форме теннисной ракетки [26]. Эпидермальные макрофаги активно участвуют в иммунных процессах, продуцируя интерлейкины, лизоцим, интерферон. Благодаря особенностям строения клетки Лангерганса могут выполнять формообразующую функцию, что способствует послойной организации кератиноцитов [4]. А также эти клетки способны перемещаться в дерму и лимфатические узлы, где они выполняют роль макрофагов [5].

Клетки Меркеля – нейроэндокринные клетки, отвечающие за сенсорное восприятие [3]. Локализуются они в базальном слое эпидермиса и в волосяных луковицах [4]. Данные клетки служат механорецепторами для восприятия легкого прикосновения, локализуются в ладонях, ступнях, в слизистой оболочке полости рта и половых органов. Примечательно, что наибольшая их концентрация наблюдается в кончиках пальцев [26]. Эти клетки распределены поодиночке либо формируют группы (диски Меркеля), с кератиноцитами образуют десмосомные контакты. В клетках Меркеля содержатся гранулы с гормоноподобными факторами, среди которых энкефалин, бомбезин и другие пептиды, они оказывают влияние на регенерацию эпителия и на тонус кровеносных сосудов, находящихся вблизи [4]. Клеточные мембраны клеток Меркеля взаимодействуют со свободными нервными окончаниями в коже [26].

Клеткам Гринштейна отведена роль в иммунных реакциях в коже [4]. Они относятся к популяции дендритических клеток, морфологически напоминают клетки Лангерганса, но в их структуре отсутствуют гранулы Бирбека и некоторые макрофагальные мембранные антигены [5].

Что касается эпидермальных лимфоцитов, они представлены в основном Т-лимфоцитами. Эти клетки контролируют структурные изменения кератиноцитов и уничтожают мутировавшие клетки. Вместе с макрофагами они передают информацию о бактериологическом состоянии кожи на В-систему лимфоцитов.

Таким образом, эпидермис представляет собой сложную систему, которая участвует в иммунной защите и обеспечивает регенерацию кожных покровов. Стоит добавить, что в эпидермисе концентрируется значительная часть нашей нормальной микрофлоры, причем состав микробиома варьирует в зависимости

от локализации на теле. Наиболее распространенными бактериями являются *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus*, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Candida* и *Clostridium perfringens* [26]. Наиболее изученные представители *C. Acnes* и *S. Epidermidis* оказывают влияние на молекулярную среду кожи посредством активации иммунной и воспалительной систем, а также барьерных свойств [23].

Эпидермис включает в себя физический, химический/ биохимический (антимикробный, врожденный иммунитет) и адаптивный иммунологический барьеры. Физический барьер состоит в основном из рогового слоя, химический/ биохимический барьер – из липидов, кислот, гидролитических ферментов, антимикробных пептидов и макрофагов, а иммунологический барьер – из гуморальных и клеточных компонентов иммунной системы [20].

Граница между эпидермисом и дермой формируется через дермо-эпидермальное соединение (ДЭС). Ключевым элементом этого соединения является базальная мембрана, функция которой сводится к регуляции поступления в клетки питательных веществ из сосудов и выведению продуктов метаболизма. Состоит она из ламининов – 1 и – 5, нидогена и сетевой структуры, образованной коллагеном IV типа (коллагеном базальных мембран) [3].

Дерма. Дерма – это основа кожи, которая выступает в роли «скелета», толщина ее варьирует от 0,5 до 5 мм, максимально на спине, плечах и бедрах [2, 3]. Дерма включает в себя два слоя – сосочковый, состоящий из рыхлой соединительной ткани, который контактирует с эпидермисом и залегает сверху, и сетчатый из плотной соединительной ткани с наличием пучков коллагеновых волокон, расположенный глубже [26]. Дерма – это сложный структурный остов, состоящий из внеклеточного вещества и разнообразных клеток, включая перicytes, эндотелиальные, гладкомышечные, иммунные клетки и фибробласты [3]. Дерма содержит в себе потовые железы, волосные фолликулы, волосы, мышцы, сенсорные нейроны и кровеносные сосуды [26]. Дерма имеет ключевое значение для нормального функционирования кожи как органа [3]. Дерма обеспечивает прочность и упругость кожи, участвует в регуляции температуры тела, выполняет иммунную и сенсорную функции, а за счет входящих в ее состав кровеносных сосудов – и трофическую.

Сосочковый слой дермы относительно тонкий, занимает приблизительно треть ее объема [3]. Количественный состав, а также размеры сосочков неодинаковы в различных анатомических зонах. Так, наибольшее их содержание отмечается в области ладоней и подошв, а в коже лица они развиты слабо [2]. Для сосочкового слоя характерна большая плотность фибробластов, плотная сетчатая структура, в составе которой имеются тонкие беспорядочно расположенные волокна коллагена (преимущественно III типа) и незрелые (окситаллановые и элауниновые) волокна эластической сети [3]. Представителями клеточного состава данного слоя также являются макрофаги, тучные клетки и другие [2]. Сосочковый слой богат нервными окончаниями, в частности, на прикосновения реагируют тельца Мейснера, колбы Краузе улавливают холод, а тельца Руфини отвечают за восприятие тепла.

Сетчатый слой дермы в своем составе содержит высокоупорядоченные толстые пучки коллагеновых волокон (главным образом коллагена I типа) и зрелые эластические волокна. В отличие от сосочкового слоя, данный слой обладает низкой плотностью фибробластов [3]. Наряду с фибробластами в составе данного слоя стоит отметить наличие фиброцитов. Особенности строения сетчатого слоя обуславливают прочность кожного покрова.

Коллагеновые волокна в коже распределяются по-разному в зависимости от механических нагрузок: в областях с сильным давлением, таких как стопы и локти, они образуют широкопетлистую сеть, а в зонах с высокой растяжимостью, например в области суставов, на лице и тыльной стороне стопы, сеть коллагеновых волокон становится узкопетливой и более нежной. Эластические волокна, следующие за коллагеновыми пучками, особенно сконцентрированы в областях с частым растяжением, таких как кожа лица и суставов [2]. В сетчатом слое находятся потовые и сальные железы, корни волос, а также тельца Фатера-Пачини (рецепторные нервные окончания), чувствительные к давлению и вибрации.

Основным компонентом дермы является коллаген, в частности, в большом количестве содержится коллаген I и III типов. Однако и входящие в состав дермы эластические волокна также играют важную структурную роль. Они содержат микрофибриллы эластина и фибриллина, биохимическая конфигурация эластина позволяет волокнам скользить, растягиваться и сворачиваться [8].

Основными клетками дермы являются фибробласты, однако такие клетки, как гистиоциты, тучные клетки, адипоциты, шванновские клетки и стволовые клетки, также играют важную роль в поддержании нормальной структуры и функционировании дермы [8]. Примечательно, что вышеописанные слои дермы содержат в себе разные субпопуляции фибробластов, имеющие специфические для каждого слоя фенотипы [3].

Фибробластам отводится роль в регуляции синтеза коллагена, эластичных и ретикулярных волокон, а также внеклеточного матрикса [8]. Они поддерживают морфофункциональную организацию всех слоев кожи [3]. Фибробласты дермы характеризуются разной степенью дифференцировки. К ним относятся слабодифференцированные фибробласты, дифференцированные фибробласты, фиброциты и фиброкласты [5]. Дифференцированные фибробласты являются ключевыми элементами фибробластического дифферона, поскольку именно они синтезируют и структурируют все компоненты внутриклеточного матрикса [3].

Гистиоциты, относящиеся к системе фагоцитирующих мононуклеаров, выполняют роль тканевых макрофагов [5, 8]. Они выделяют медиаторы межклеточного взаимодействия (интерлейкин-1, γ -интерферон и др.), которые регулируют процессы пролиферации и дифференцировки фибробластов и иммунокомпетентных клеток. Примечательно, что некоторые гистиоциты содержат гранулы Бирбека, что подтверждает их идентичность с клетками Лангерганса, способными мигрировать из эпидермиса и обратно [5]. Макрофаги способны к самообновлению на протяжении всей жизни [10].

Тучные клетки обычно локализуются вокруг дермальных капилляров [8] и характеризуются наличием в цитоплазме специфических гранул, содержащих биологически активные вещества, такие как гистамин, гепарин, серотонин, гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат и др. Эти вещества влияют на проницаемость сосудов кожи, количество воды в межклеточном веществе дермы, а также на пролиферацию и дифференцировку клеток и синтез гликозаминогликанов [5].

Дермальные адипоциты обеспечивают изоляцию и накопление энергии, а также способствуют регенерации волосных фолликулов и заживлению ран [8, 13].

В области анального отверстия и в околососковых кружках присутствуют дермальные меланоциты, которые, вероятно, получают меланосомы от эпидермальных меланоцитов [2, 4].

Гладкие миоциты в дерме образуют мышцы, поднимающие волос, а также пучки, с волосами не связанные. Сокращение их на холоде приводит к феномену «гусиной кожи» [4].

Относительно недавно в дерме были обнаружены телоциты, имеющие небольшие размеры и содержащие несколько длинных отростков – телоподий. Предполагается, что они выполняют трофическую функцию и регулируют активность фибробластов и других клеток соединительной ткани дермы [6].

Гиподерма. Ниже дермы залегает рыхлая неоформленная соединительная ткань, известная как гиподерма, или подкожно-жировая клетчатка, в которой сосредоточены жировые клетки и поддерживающая волокнистая строма. Более 90% объема гиподермы обусловлено так называемыми дольками, представляющими собой организованные адипоциты [3]. Этот слой выполняет несколько важных функций, включая терморегуляцию, амортизацию и хранение энергии. Толщина гиподермы может варьировать в зависимости от анатомической зоны и индивидуальных особенностей организма. Особо хорошо она развита в участках кожи, подвергающихся сильным механическим воздействиям, к которым относятся, к примеру, подушечки пальцев, ступни [2]. Гиподерма содержит в себе кровеносные сосуды, сенсорные нейроны и немногочисленные волосные фолликулы [26].

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют сложную иерархическую организацию кожного покрова, где каждый структурный элемент выполняет специфические функции. Эпидермис, дерма и гиподерма образуют единую систему, обеспечивающую защиту организма и поддержание гомеостаза. Особую роль в функционировании кожи играют клеточные популяции. Кератиноциты, меланоциты, фибробласты и иммунные клетки формируют сложную сеть взаимодействий, обеспечивающую регенерацию, защиту и адаптацию кожи к внешним воздействиям. Современные исследования показывают, что структурная организация кожи определяется сложными межклеточными взаимодействиями. Цитокины, факторы роста и экстрацеллюлярная матрица играют ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции клеток, регенеративных процессов. Исследование показало, что кожа выполняет не только защитную функцию, но и участвует в терморегуляции, иммунном ответе, метаболических процессах, восприятии внешних сигналов, выделении продуктов обмена. Понимание архитектоники кожи имеет важное значение для разработки новых методов лечения дерматологических заболеваний, создания эффективных косметических средств, оценки возрастных изменений. Особого внимания заслуживает изучение роли микробиома кожи в поддержании структурной целостности и функциональной активности кожного покрова.

Вывод. Кожа представляет собой сложный многофункциональный орган с уникальной структурной организацией. Каждый слой кожи выполняет специфические функции, при этом все слои тесно взаимосвязаны. Клеточный состав кожи обеспечивает ее регенеративную способность и защитные функции. Структурные особенности кожи определяют ее участие в различных физиологических процессах организма. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для разработки новых методов диагностики и лечения

кожных заболеваний. Дальнейшие исследования структурной организации кожи позволят расширить понимание механизмов ее функционирования и разработать инновационные подходы к лечению дерматологических патологий.

Литература

1. Гелашвили П.А., Супильников А.А., Плохова В.А. Кожа человека (анатомия, гистология, гистопатология). Самара: НОУ ВПО МИ «РЕАВИЗ», 2013. 168 с.
2. Гистология, эмбриология, цитология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 800 с.
3. Зорина А., Зорин В., Колпин П. Архитектоника кожи человека (обзор) // Эстетическая Медицина. 2021. Т. 20, № 1. С. 42–51.
4. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2016. 640 с.: ил., табл.
5. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология. СПб.: СпецЛит, 2008. 352 с.
6. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К. Кожа: морфология, гистохимия, гистофизиология // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11, № 1. С. 37–42.
7. Ascsillán A.A., Kemény L.V. The Skin-Brain Axis: From UV and Pigmentation to Behaviour Modulation. *Int J Mol Sci.*, 2024, vol. 25(11), 6199. DOI: 10.3390/ijms25116199.
8. Brown T.M., Krishnamurthy K. Histology, Dermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 (Update date: 2022 Nov 14).
9. Dąbrowska A.K., Spano F., Derler S. et al. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.*, 2018, vol. 24(2), pp. 165–174. DOI: 10.1111/srt.12424.
10. Debroas G., Hoeffel G., Reynders A. et al. Interactions neuro-immunes dans la peau – Un lien entre douleur et immunité [Neuroimmune interactions in the skin: a link between pain and immunity]. *Med Sci (Paris)*, 2018, vol. 34(5), pp. 432–438. DOI: 10.1051/medsci/20183405016.
11. Dyring-Andersen B., Løvendorf M.B., Coscia F. et al. Spatially and cell-type resolved quantitative proteomic atlas of healthy human skin. *Nat Commun.*, 2020, vol. 11(1), 5587. DOI: 10.1038/s41467-020-19383-8.
12. Horsburgh S., Fullard N., Roger M. et al. MicroRNAs in the skin: role in development, homeostasis and regeneration. *Clin Sci (Lond)*, 2017, vol. 131(15), pp. 1923–1940. DOI: 10.1042/CS20170039.
13. Islam N., Garza L.A. Adipose and Hair Function: An aPPARent Connection. *J Invest Dermatol.*, 2018, vol. 138(3), pp. 480–482. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.019.
14. Iwuola C., Taylor S.C. Structural and functional differences in skin of colour. *Clin Exp Dermatol.*, 2022, vol. 47(2), pp. 247–250. DOI: 10.1111/ced.14892.
15. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.*, 2002, vol. 12(4), pp. 390–399.
16. Kimura S., Tsuchiya A., Ogawa M. et al. Tissue-scale tensional homeostasis in skin regulates structure and physiological function. *Commun Biol.*, 2020, vol. 3(1), p. 637. DOI: 10.1038/s42003-020-01365-7.
17. Lee S.H., Jeong S.K., Ahn S.K. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J.*, 2006, vol. 47(3), pp. 293–306. DOI: 10.3349/ymj.2006.47.3.293.
18. Madison K.C. Barrier function of the skin: "a raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.*, 2003, vol. 121(2), pp. 231–241. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
19. Matsui M.S., Pelle E., Dong K. et al. Biological Rhythms in the Skin. *Int J Mol Sci.*, 2016, vol. 17(6), p. 801. DOI: 10.3390/ijms17060801.
20. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.*, 2008, vol. 17(12), pp. 1063–1072. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
21. Spellberg B. The cutaneous citadel: a holistic view of skin and immunity. *Life Sci.*, 2000, vol. 67(5), pp. 477–502. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00653-6.
22. Sreedhar A., Aguilera-Aguirre L., Singh K.K. Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell Death Dis.*, 2020, vol. 11(6), p. 444. DOI: 10.1038/s41419-020-2649-z.
23. Szabó K., Balogh F., Romhányi D. et al. Epigenetic Regulatory Processes Involved in the Establishment and Maintenance of Skin Homeostasis-The Role of Microbiota. *Int J Mol Sci.*, 2025, vol. 26(2), p. 438. DOI: 10.3390/ijms26020438.
24. Uchi H., Terao H., Koga T. et al. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J Dermatol Sci.*, 2000, vol. 24, suppl 1, pp. 29–38. DOI: 10.1016/s0923-1811(00)00138-9.
25. Wong R., Geyer S., Weninger W. et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.*, 2016, vol. 25(2), pp. 92–98. DOI: 10.1111/exd.12832.
26. Yousef H., Alhaji M., Fakoya A.O., Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 (Update date: 2024 Jun 8).

ГУСАРОВА АННА ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (annushkagus@mail.ru).

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

Anna Yu. GUSAROVA, Valentina N. DIOMIDOVA

STRUCTURE AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF HUMAN SKIN (literature review)

Key words: skin, skin structure, skin layers, epidermis, dermis, subcutaneous adipose tissue (hypodermis).

The review article presents the results of analyzing the anatomical and morphological features of the skin, one of the key organs of the human body. The histological structure and physiological functions of its main layers: epidermis, dermis and hypodermis are described in detail. The cellular composition and structural organization of the epidermis (basal, spinous, granular, clear layers and stratum corneum), as well as those in the dermis (papillary and reticular layers) are considered in detail. The morphofunctional features of skin cells, including keratinocytes, melanocytes, Langerhans cells and fibroblasts, are analyzed.

References

1. Gelashvili P.A., Supil'nikov A.A., Plokhova V.A. *Kozha cheloveka (anatomiya, gistologiya, gistopatologiya)* [Human Skin (Anatomy, Histology, Histopathology)]. Samara, 2013, 168 p.
2. Afanas'ev Yu.I., Yurina N.A., eds., Afanas'ev Yu.I., Yurina N.A., Kotovskii E.F. et al. *Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. 6-e izd., pererab. i dop.* [Histology, embryology, and cytology. 6th ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 800 p.
3. Zorina A., Zorin V., Kopnin P. *Arkhitektonika kozhi cheloveka (obzor)* [Human Skin Architecture (Review)]. *Esteticheskaya Meditsina*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 42–51.
4. Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya. 3-e izd., ispr. i dop.* [Histology, cytology and embryology]. Moscow, 2016, 640 p.
5. Samtsov A.V., Barbinov V.V. *Dermatovenerologiya* [Dermatovenereology]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2008, 352 p.
6. Tsubulevskii A.Yu., Dubovaya T.K. *Kozha: morfologiya, gistokhimiya, gistofiziologiya* [Skin: Morphology, Histochemistry, and Histophysiology]. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 37–42.
7. Ascsillán A.A., Kemény L.V. The Skin-Brain Axis: From UV and Pigmentation to Behaviour Modulation. *Int J Mol Sci.*, 2024, vol. 25(11), 6199. DOI: 10.3390/ijms25116199.
8. Brown T.M., Krishnamurthy K. Histology, Dermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishin, 2024 (Update date: 2022 Nov 14).
9. Dąbrowska A.K., Spano F., Derler S. et al. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.*, 2018, vol. 24(2), pp. 165–174. DOI: 10.1111/srt.12424.
10. Debroas G., Hoeffel G., Reynders A. et al. Interactions neuro-immunes dans la peau – Un lien entre douleur et immunité [Neuroimmune interactions in the skin: a link between pain and immunity]. *Med Sci (Paris)*, 2018, vol. 34(5), pp. 432–438. DOI: 10.1051/medsci/20183405016.
11. Dyring-Andersen B., Løvendorf M.B., Coscia F. et al. Spatially and cell-type resolved quantitative proteomic atlas of healthy human skin. *Nat Commun.*, 2020, vol. 11(1), 5587. DOI: 10.1038/s41467-020-19383-8.
12. Horsburgh S., Fullard N., Roger M. et al. MicroRNAs in the skin: role in development, homeostasis and regeneration. *Clin Sci (Lond)*, 2017, vol. 131(15), pp. 1923–1940. DOI: 10.1042/CS20170039.
13. Islam N., Garza L.A. Adipose and Hair Function: An aPPARent Connection. *J Invest Dermatol.*, 2018, vol. 138(3), pp. 480–482. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.019.
14. Iwuala C., Taylor S.C. Structural and functional differences in skin of colour. *Clin Exp Dermatol.*, 2022, vol. 47(2), pp. 247–250. DOI: 10.1111/ced.14892.
15. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.*, 2002, vol. 12(4), pp. 390–399.

16. Kimura S., Tsuchiya A., Ogawa M. et al. Tissue-scale tensional homeostasis in skin regulates structure and physiological function. *Commun Biol.*, 2020, vol. 3(1), p. 637. DOI: 10.1038/s42003-020-01365-7.
17. Lee S.H., Jeong S.K., Ahn S.K. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J.*, 2006, vol. 47(3), pp. 293–306. DOI: 10.3349/ymj.2006.47.3.293.
18. Madison K.C. Barrier function of the skin: "a raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.*, 2003, vol. 121(2), pp. 231–241. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
19. Matsui M.S., Pelle E., Dong K. et al. Biological Rhythms in the Skin. *Int J Mol Sci.*, 2016, vol. 17(6), p. 801. DOI: 10.3390/ijms17060801.
20. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.*, 2008, vol. 17(12), pp. 1063–1072. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
21. Spellberg B. The cutaneous citadel: a holistic view of skin and immunity. *Life Sci.*, 2000, vol. 67(5), pp. 477–502. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00653-6.
22. Sreedhar A., Aguilera-Aguirre L., Singh K.K. Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell Death Dis.*, 2020, vol. 11(6), p. 444. DOI: 10.1038/s41419-020-2649-z.
23. Szabó K., Balogh F., Romhányi D. et al. Epigenetic Regulatory Processes Involved in the Establishment and Maintenance of Skin Homeostasis-The Role of Microbiota. *Int J Mol Sci.*, 2025, vol. 26(2), p. 438. DOI: 10.3390/ijms26020438.
24. Uchi H., Terao H., Koga T. et al. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J Dermatol Sci.*, 2000, vol. 24, suppl 1, pp. 29–38. DOI: 10.1016/s0923-1811(00)00138-9.
25. Wong R., Geyer S., Weninger W. et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.*, 2016, vol. 25(2), pp. 92–98. DOI: 10.1111/exd.12832.
26. Yousef H., Alhajj M., Fakoya A.O., Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 (Update date: 2024 Jun 8).

ANNA Yu. GUSAROVA – Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (annushkagus@mail.ru).

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course in Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital No. 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

Формат цитирования: Гусарова А.Ю., Диомидова В.Н. Структура и морфологические особенности кожи человека (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 44–54. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-44-54.

М.Д. МАТВЕЕВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА

**ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
ФИБРОБЛАСТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА И ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА**

Ключевые слова: слизистая рта, фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов.

В данной статье представлен обзор литературы, посвященной пролиферации фибробластов слизистой оболочки полости рта в норме, у пожилых и при нарушениях пищевого статуса.

Цель обзора – обобщение данных мировой литературы об особенностях строения и регенерации слизистой оболочки ротовой полости и взаимосвязи этих процессов с возрастом и нарушениями пищевого статуса.

Слизистая оболочка полости рта является не только воротами для проникновения микроорганизмов, но и первичным барьером. Одна из основных способностей слизистой оболочки полости рта – регенеративная – выполняется за счет фибробластов, активно участвующих в процессе заживления ран. Фибробласты обладают необычными регенеративными способностями, а также могут дифференцироваться в клетки других типов при воздействии определенных условий, что свидетельствует об их высоком потенциале к многонаправленной дифференцировке. Являясь основными компонентами, которые создают новый внеклеточный матрикс соединительных тканей, они поддерживают метаболизм формирующейся ткани при повреждении. Фаза пролиферации при заживлении повреждений слизистой оболочки начинается через несколько дней после ранения, длится до трех недель и характеризуется высокими уровнями секреции факторов роста. На процессы пролиферации фибробластов оказывают влияние как физиологические процессы, например старение, так и патологические процессы в организме – ожирение или недостаток питания.

Анализ литературных источников проводился на базах электронных библиотек научных публикаций: Pubmed, Google академия, Elibrary.ru. Поиск производился с помощью следующих ключевых слов: фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов. На сегодняшний день регенеративный потенциал фибробластов слизистой оболочки полости рта в контексте проблемы старения, а также при нарушениях пищевого статуса является обширной темой для дальнейших научных изысканий с перспективой практического применения полученных знаний.

Введение. На сегодняшний день ожирение является одним из основных факторов риска для здоровья населения и приводит к развитию хронических заболеваний различных органов и систем [29, 50]. Одновременно с этим происходит рост числа пациентов с недостаточностью питания, что отчасти связано со старением населения [70]. Понимание влияния данных процессов на регенеративный потенциал слизистой оболочки полости рта позволит улучшить качество оказываемой помощи пациентам с травмами слизистой различного генеза.

Цель обзора – обобщение данных мировой литературы об особенностях строения и регенерации слизистой оболочки ротовой полости и взаимосвязи этих процессов с возрастом и нарушениями пищевого статуса.

Проанализированы источники литературы научных электронных библиотек Pubmed, Google академия, Elibrary.ru с 2019 по 2025 г. В обзор включены источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых проходил с помощью следующих ключевых слов: фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов.

Строение слизистой оболочки полости рта. Слизистая оболочка полости рта является не только воротами для проникновения микроорганизмов, но и первичным барьером. Большая часть слизистой оболочки полости рта эмбриологически происходит из впячивания эктодермы [26]. Она состоит из многослойного плоского эпителия, подлежащей соединительной ткани, называемой собственной пластинкой, и подслизистой оболочки, которая находится на самом глубоком уровне. Последняя отсутствует в некоторых областях полости рта, где собственная пластинка слизистой оболочки напрямую связана с костью или мышцей [12, 55].

Различают жевательную, выстилающую и специализированную слизистую. Выстилающая слизистая оболочка полости рта (щека, дна ротовой полости) подвергается меньшему физическому воздействию и состоит из неороговевающего эпителия [55, 60]. Из-за минимального ороговения эти участки более подвержены воздействию окружающей среды. Особенно проницаемым является эпителий подъязычного пространства, которое покрыто тонким неороговевающим эпителием и имеет высокую васкуляризацию подслизистого слоя [23]. Толщина эпителия дна ротовой полости в среднем составляет 192 мкм, а толщина эпителия щеки – 772 мкм [31]. Под эпителием находится слой соединительной ткани, состоящий из кровеносных сосудов, нервных окончаний, фибробластов, макрофагов, тучных клеток, волокон, воспалительных клеток, встроенных во внеклеточный матрикс, который обеспечивает эпителию структурную поддержку и доставку питательных веществ, необходимых для непрерывного обновления. Внеклеточный матрикс в основном состоит из коллагена I и III типов (в соотношении примерно 5:1) [12, 63, 67]. J.J.E. Choi et al. отмечают, что различные участки слизистой демонстрируют однонаправленную и многонаправленную сеть коллагеновых волокон, что влияет на механические свойства жевательной и выстилающей слизистой [17]. Подслизистый слой полости рта состоит из рыхлой соединительной ткани. Наличие подслизистого слоя зависит от области полости рта и напрямую связано с гибкостью прикрепления слизистой оболочки полости рта к нижележащим структурам [49].

Роль фибробластов в регенерации слизистой оболочки полости рта.

Одна из основных способностей слизистой оболочки полости рта – регенеративная, выполняется за счет фибробластов, активно участвующих в процессе заживления ран [51]. Фибробласты – один из наиболее распространенных типов клеток в организме человека и наиболее важный тип клеток в рыхлой соединительной ткани. Фибробласты обладают необычными регенеративными способностями, а также могут дифференцироваться в клетки других типов при воздействии определенных условий, что свидетельствует об их высоком потенциале к многонаправленной дифференцировке [49, 52]. Это возможно за счет того, что субпопуляции фибробластов происходят из разных линий эмбриональных клеток-предшественников [46]. На сегодняшний день условно выделяют следующие группы: фибробласты, ассоциированные с раком, фибробласты, ассоциированные с ранами, и фибробласты, ассоциированные с фиброзом тканей. В норме фибробласты, находящиеся в тканях, поддерживают структурную целостность соединительных тканей и других стромальных структур, секретируя многие компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, фибронектин, эластины и протеогликаны, и относятся к трем гистологическим линиям фибробластов (папиллярным, ретикулярным, гиподермальным). Фибробласты в патологических состояниях обычно обладают определенными

свойствами, такими как фиброгенные/нефиброгенные, воспалительные/иммуносупрессивные, или проявляют признаки клеточного старения [54, 59]. Фенотип фибробластов слизистой оболочки полости рта имеет сходство с фибробластами эмбрионального типа: они активнее пролиферируют, быстрее заселяют раны и «репликативно моложе», чем дермальные фибробласты [2, 49]. Фибробласты полости рта в основном происходят из мезинхимальных клеток нервного гребня, в отличие от фибробластов кожи, которые происходят из мезодермы. Таким образом, они могут функционально отличаться и обладать свойствами стволовых клеток, способствуя быстрому заживлению слизистой оболочки [32, 35, 46, 49].

Фибробласты являются основными компонентами, которые создают новый внеклеточный матрикс соединительных тканей, обеспечивающих широкий спектр важнейших функций органов [51]. Вместе с кровоснабжением они поддерживают метаболизм формирующейся ткани при повреждении [13]. Фаза пролиферации при заживлении раны начинается через несколько дней после ранения, длится до трех недель и характеризуется высокими уровнями секреции факторов роста [60]. Эти факторы способствуют клеточной пролиферации и ангиогенезу. Один из них – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – необходим для стимуляции миграции фибробластов к множественным компонентам внеклеточного матрикса по интегрин-зависимому пути. Экспрессия EGFR также необходима для миграции фибробластов, стимулируемой фактором роста тромбоцитов (PDGF), который является важным цитокином на начальной стадии заживления ран, в первую очередь способствуя пролиферации и миграции фибробластов, тем самым ускоряя восстановление тканей [53]. PDGF является мощным стимулятором фибробластов. Он состоит из пяти биологически активных белков, включая PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD и PDGF-AB [65]. В исследованиях M.V. Plikus et al. и J. Wang et al. было установлено, что PDGF-BB вызывает трансформацию фибробластов слизистой оболочки в миофибробласты посредством сигнального пути PDGFR- β /PI3K/AKT и способствует пролиферации, миграции и синтезу коллагена [51, 64].

Фактор роста фибробластов (FGF) ускоряет заживление ран, а также способствует ангиогенезу. FGF – это мощный митоген, играющий важную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов. FGF1 может способствовать агрегации и пролиферации фибробластов в месте повреждения и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, стимулируя секрецию TGF- β поврежденными тканями, тем самым способствуя отложению внеклеточного матрикса и сокращению ран и, наконец, формированию грануляционной ткани [21, 35].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играет роль на различных стадиях заживления ран, включая стимулирование пролиферации фибробластов, ингибирование воспаления и облегчение формирования внеклеточного матрикса [16, 18, 21, 34, 37]. Кроме того, TGF- β также играет роль в переходе от пролиферации к дифференцировке в клеточном цикле [9]. TGF- β вырабатывается на ранних стадиях заживления ран активированными макрофагами и нейтрофилами, которые действуют как хемотаксический и митогенный фактор [38]. Стимуляция трансгена TGF- β в слизистой оболочке полости рта приводит к усилению ангиогенеза, дифференцировке фибробластов слизистой оболочки полости рта, увеличивается их средняя скорость пролиферации, уменьшается

способность к сокращению. Повышение экспрессии TGF- β также может влиять на повышенную выработку коллагена фибробластами во время культивирования *in vitro* [13, 14, 36, 41, 45]. Фибробласты слизистой оболочки полости рта также характеризуются более высоким уровнем экспрессии фактора роста гепатоцитов и его наиболее значимой изоформы NK1, поэтому они более эффективно противостоят миофибробластной дифференцировке, вызванной TGF- β , приводящей к развитию фиброза при многих патологических состояниях, по сравнению с дермальными фибробластами [49, 54].

Таким образом, фибробласты являются клетками, обладающими высоким потенциалом к дифференцировке, и стимуляция их пролиферации приводит как к проявлению положительных свойств клеток – регенеративных, так и отрицательных – развитие фиброза. Но при определенных условиях – избыток или дефицит питательных веществ, биологическое старение организма – активность и пролиферативная функция фибробластов претерпевают изменения.

Влияние нарушений питания на фибробласты слизистой рта. На сегодняшний день ожирение является одним из основных факторов риска для здоровья населения, его растущая распространенность приводит к метаболическому синдрому, характеризующемуся абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией и дислипидемией [29, 50]. Число случаев ожирения среди взрослых, детей и подростков продолжает расти, особенно в промышленно развитых странах, однако оно не ограничивается этими областями. Недавнее исследование показало, что распространенность ожирения во всем мире составляет 39%, среди которых 30% составляют люди старше 18 лет [27, 39].

Одним из осложнений ожирения является хроническое воспаление, приводящее к фиброзу жировой ткани [20, 28, 33, 62, 71]. В ходе нескольких исследований была выявлена связь между ожирением и фиброзом миокарда [33, 62], фиброзом кожи [71], активацией синовиальных фибробластов у пациентов с остеоартритом [43]. Если говорить о коже, чье строение наиболее схоже со строением слизистой оболочки полости рта, то там механизм формирования фиброзной ткани заключается в следующем: диета с высоким содержанием жиров вызывает гиперпластический рост адипоцитов из дермальных предшественников [71]. За счет этого снижается пролиферация дермальных фибробластов [69] и происходит их переход из проадипогенной в профиброгенную фазу за счет секреции TGF- β зрелыми адипоцитами [71]. Все это ведет к отложению внеклеточного матрикса и коллагена [28]. В случае с влиянием ожирения на слизистую оболочку полости рта известно, что у пациентов с избытком нутриентов в пищевом рационе повышается риск развития пародонтита [40].

Наряду с избыточностью нутриентов ее недостаточность также оказывает значительное влияние на ткани. Недоедание, согласно определению ВОЗ, – это состояние, при котором наблюдается дисбаланс между потреблением энергии и питательных веществ и конкретными потребностями организма в росте и поддержании его функций. По данным ВОЗ, недоедание или неполноценное питание является самой серьезной глобальной угрозой здоровью, от которой зависят многие другие локальные заболевания [48]. В последние годы распространенность недоедания во всем мире растет из-за старения населения и увеличения числа возрастных патологий. Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 110 000 пожилых людей, показал, что уровень недоедания может составлять от 6% до 29,4% в зависимости от условий оказания медицинской помощи [19].

Помимо влияния на развитие заболеваний, недоедание является распространенным фактором риска, который может способствовать нарушению заживления ран. Активность фибробластов напрямую зависит от дефицита белка и энергии, которые могут ее снижать на пролиферативной и ремоделирующей фазах заживления тканей, замедляя ангиогенез и уменьшая образование коллагена [10]. T. Yamane et al. выяснили, что толщина грануляционной ткани, состоящей в основном из дермальных фибробластов, и иммуногистохимическое окрашивание Ki-67 были значительно снижены у крыс, получавших безбелковую диету [69].

Во многих исследованиях уделяется внимание как клиническим проявлениям нарушений пищевого статуса на слизистую оболочку полости рта [6, 11, 44, 57, 61], так и взаимосвязи с микробиотой [24, 44]. Вопрос же участия нарушений пищевого статуса в регуляции пролиферативной способности фибробластов слизистой оболочки полости рта пока остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Влияние возраста на пролиферацию фибробластов слизистой рта.

Как упоминалось ранее, рост числа пациентов с недостаточностью питания связан со старением населения, поэтому необходимо рассмотреть его влияние как на организм в целом, так и на состояние слизистой оболочки полости рта. Старение – это сложный процесс, приводящий к ухудшению функционирования тканей и органов. Это явление обусловлено множеством внутренних и внешних факторов, которые приводят клетки в состояние необратимой остановки роста, известное как старение [70].

Репаративное старение – это состояние, при котором деление и размножение соматических клеток прекращается, а экспрессия ингибиторов, циклин-зависимых киназ, таких как p16 и p21, усиливается, при этом происходит необратимая остановка роста, вызванная сигналами стресса, такими как укорочение теломер, окислительное повреждение, опухолевые факторы (TGF- β и TNF- α), активация онкогенов и гипоксия [3, 22, 42, 58]. Ряд процессов старения запускается накоплением избыточного количества активных форм кислорода, что приводит к накоплению стареющих фибробластов [72]. Y. Kang et al. в исследовании десны индуцировали модель старения при помощи перекиси водорода [30].

Стареющие клетки обладают общими характеристиками, в том числе постоянством клеточного цикла, увеличением и уплощением клеток, образованием гетерохроматических фокусов, связанных со старением [22]. J. Pérez et al. в клетках слизистой оболочки десны позднего пассажа наблюдали изменения, совместимые с клеточным старением, в том числе увеличение размера клеток, снижение их пролиферации, окрашивание SA-бета-гала, фосфорилированного H2Ax и повышение уровня мРНК p16 и p21 [47].

С возрастом общее количество фибробластов уменьшается примерно на 30%, при этом увеличивается доля стареющих клеток, которые обладают способностью вызывать и ускорять возрастную дисфункцию других клеток и даже вызывать системное воспаление [70]. В недавнем исследовании S. Atkuri et al. провели неинвазивную многофотонную визуализацию, которая показала, что молодые фибробласты образуют толстую переплетенную сеть коллагеновых волокон, в то время как стареющие фибробласты образуют тонкие и линейно расположенные коллагеновые волокна [5]. Стареющие фибробласты повышают потенциал дифференцировки в адипоциты и понижают способность синтезировать проколлаген I типа на 68%, а уровень коллагеназы MMP1,

разрушающей коллаген, повышается, что приводит к разрушению внеклеточного матрикса, снижению эластичности, повышенной хрупкости сосудов и уязвимости тканей к механическим воздействиям [7, 15]. Это говорит о том, что стареющие фибробласты обладают нефиброгенным фенотипом [54]. I. Badi et al. в исследовании на мышах обнаружили взаимосвязь высокожировой диеты с количеством старых фибробластов, т.е. диетическое вмешательство, предположительно, может способствовать замедлению процесса старения кожи [8].

На сегодняшний день возрастные изменения фибробластов кожи изучены больше, чем фибробластов слизистой оболочки полости рта. Достоверно известно, что нарушение метаболизма внеклеточного матрикса стареющими клетками приводит к старению кожи. С возрастом количество матрикса уменьшается, что приводит к потере эластичности тканей, замедлению заживления ран и изменениям морфологии поверхности кожи [58]. Новая гипотеза старения кожи предполагает, что в основном старение фибробластов приводит к ухудшению состояния кожи и ее старению из-за необратимого прекращения пролиферации и усиленного высвобождения секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). SASP посредством хемокинов и провоспалительных факторов вызывает хроническое воспаление, снижает пролиферацию из-за нарушения высвобождения необходимых факторов роста и усиливает разрушение внеклеточного матрикса соединительной ткани за счет усиленной активации протеолитических ферментов, в том числе матриксных металлопротеиназ [68].

Если говорить о заживлении тканей, каждая фаза этого процесса претерпевает возрастные изменения, включая повышенную агрегацию тромбоцитов, повышенную секрецию медиаторов воспаления, позднюю лимфоцитарную инфильтрацию, снижение секреции фактора роста и снижение скорости обновления коллагена [39]. Возрастное увеличение содержания TGF- β в фибробластах связано с возрастным уменьшением их числа и пролиферативной активности в дерме. Происходящее с возрастом снижение содержания TGF- β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы связано с возрастным уменьшением их числа [1]. Zhiran Zou et al. провели секвенирование одноклеточной РНК кожи век человека у здоровых людей разного возраста и выяснили, что по мере увеличения возраста исследуемых значительно повышался уровень цитокинов, в то время как гены, регулирующие структуры внеклеточного матрикса и пролиферацию клеток, были подавлены [72]. В другом сравнительном исследовании фибробласты доноров 50–70 лет показали значительное снижение клеточной пролиферации, миграции, активации и ремоделирования коллагена по сравнению с первичными фибробластами доноров 15–25 лет [56].

Возвращаясь к слизистой ротовой полости, независимое исследование показало, что фибробласты слизистой оболочки полости рта человека более склонны к экспрессии гликопротеинов и факторов транскрипции, которые способствуют ангиогенезу, миграции и пролиферации клеток, и менее склонны к экспрессии маркеров старения, чем фибробласты дермы человека [25]. Учитывая полученные данные, регенеративный потенциал фибробластов слизистой оболочки полости рта в аспекте старения является обширной темой для дальнейших научных изысканий с перспективой практического применения полученных знаний.

Вывод. Обзор литературных данных подтверждает, что пролиферативная активность фибробластов претерпевает изменения как при биологическом старении организма, так и в случае нарушения пищевого статуса. На сегодняшний день недостаточно изучена корреляция между указанными процессами в пределах слизистой оболочки рта, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Гунин А.Г., Голубцова Н.Н. Трансформирующий фактор роста - β (TGF- β) в коже человека в процессе старения // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32, № 1-2. С. 12–19.
2. Шмакова Т.В., Каныхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих // Клиническая и экспериментальная морфология. Т. 8, № 2. 2019. С. 5–11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.
3. Alexakou E., Bakopoulou A., Apatzidou D.A. et al. Biological Effects of "Inflammageing" on Human Oral Cells: Insights into a Potential Confounder of Age-Related Diseases. *J. Mol Sci.*, 2023, vol. 25(1), p. 5. DOI: 10.3390/ijms25010005.
4. Algra Y., Haverkort E., Kok W. et al. The Association between Malnutrition and Oral Health in Older People: A Systematic Review. *Nutrients*, 2021, vol. 13(10), 3584. DOI: 10.3390/nu13103584.
5. Atkuru S., Muniraj G., Sudaharan T. et al. Cellular ageing of oral fibroblasts differentially modulates extracellular matrix organization. *J. Periodontal Res.*, 2021, vol. 56(1), pp. 108–120. DOI: 10.1111/jre.12799.
6. Azzolino D., Passarelli P.C., De Angelis P. et al. Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients*, 2019, vol. 11(12), 2898. DOI: 10.3390/nu11122898.
7. Băbțan A.M., Vesa Ș.C., Boșca B.A. et al. High-Frequency Ultrasound Assessment of Skin and Oral Mucosa in Metabolic Syndrome Patients-A Cross-Sectional Study. *J. Clin Med.*, 2021, vol. 10(19), 4461. DOI: 10.3390/jcm10194461.
8. Badi I. The curious case of dermal fibroblasts: cell identity loss may be a mechanism underlying cardiovascular aging. *Cardiovasc Res.*, 2019, vol. 115(3), pp. 24–25. DOI: 10.1093/cvr/cvz012.
9. Bagio D.A., Lestari N.A., Putra W.A. et al. The effect of hyaluronic acid conditioned media on hDPSCs differentiation through CD44 and transforming growth factor- β 1 expressions. *J. Adv Pharm Technol Res.*, 2023, vol. 14(2), pp. 89–93. DOI: 10.4103/japtr.japtr_649_22.
10. Barchitta M., Maugeri A., Favara G. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *J. Mol Sci.*, 2019, vol. 20(5), 1119. DOI: 10.3390/ijms20051119.
11. Benahmed A., Gasmi A., Doşa A. et al. Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 2021, vol. 70, 102248. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102248.
12. Bhoopathi V., Wells C., Ramos-Gomez F. et al. Difficulty with Oral Health Complications in Adolescents with Developmental Disability and Obesity. *JDR Clin Trans Res*, 2023, vol. 8(3), pp. 276–286. DOI: 10.1177/23800844221090447.
13. Brizuela M., Winters R. Histology, Oral Mucosa. Stat Pearls Publishing, 2023, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115>.
14. Bryja A., Latosiński G., Jankowski M. et al. Transcriptomic and Morphological Analysis of Cells Derived from Porcine Buccal Mucosa-Studies on an In Vitro Model. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 11(1), p. 15. DOI: 10.3390/ani11010015.
15. Bryja A., Sujka-Kordowska P., Konwerska A. et al. New Gene Markers Involved in Molecular Processes of Tissue Repair, Response to Wounding and Regeneration Are Differently Expressed in Fibroblasts from Porcine Oral Mucosa during Long-Term Primary Culture. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 10(11), 1938. DOI: 10.3390/ani10111938.
16. Chen S.D., Chu C.Y., Wang C.B. et al. Integrated-omics profiling unveils the disparities of host defense to ECM scaffolds during wound healing in aged individuals. *Biomaterials*, 2024, vol. 311, 122685. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122685.
17. Chen Y., Huang X., Liu A. et al. Lactobacillus Reuteri Vesicles Regulate Mitochondrial Function of Macrophages to Promote Mucosal and Cutaneous Wound Healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, vol. 11(24), e2309725. DOI: 10.1002/adv.202309725.
18. Choi J.J.E., Zwirner J., Ramani R.S. et al. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach. *Clin Exp Dent Res.*, 2020, vol. 6(6), pp. 602–611. DOI: 10.1002/cre2.305.
19. Cialdai F., Risaliti C., Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2022, vol. 10, 958381. DOI: 10.3389/fbioe.2022.958381.
20. de Sire A., Ferrillo M., Lippi L. et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), 982. DOI: 10.3390/nu14050982.
21. Farah H., Wijesinghe S.N., Nicholson T. et al. Metabotypes in Synovial Fibroblasts and Synovial Fluid in Hip Osteoarthritis Patients Support Inflammatory Responses. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(6), 3266. DOI: 10.3390/ijms23063266.
22. Farooq M., Khan A.W., Kim M.S. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells*, 2021, vol. 10(11), 3242. DOI: 10.3390/cells10113242.
23. Furukawa M., Matsuda K., Aoki Y. et al. Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 939–949. DOI: 10.1002/cre2.581.
24. Gaffen S.L., Moutsopoulos N.M. Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci Immunol.*, 2020, vol. 5(43), eaau4594. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4594.
25. Gomes R.N., Manuel F., Nascimento D.S. The bright side of fibroblasts: molecular signature and regenerative cues in major organs. *NPJ Regen Med.*, 2021, vol. 6(1), p. 43. DOI: 10.1038/s41536-021-00153-z.

26. Gupta S., Jawanda M.K. Oral submucous fibrosis: An overview of a challenging entity. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.*, 2021, vol. 87(6), p. 768–777. DOI: 10.25259/IJDVL_371_20.
27. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *J. Cardiovasc Dis.*, 2021, vol. 11(4), pp. 504–529.
28. Jang J.H., Sung J.H., Huh J.Y. Diverse Functions of Macrophages in Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Bridging Inflammation and Metabolism. *Immune Netw.*, 2025, vol. 25(1), p. 12. DOI: 10.4110/in.2025.25.e12.
29. Kai-Yi Li, Chun-Lei Li, Hong Hua et al. Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study. *Journal of Dental Sciences*, 2023, vol. 18, pp. 1638–1644. DOI: 10.1016/j.jds.2023.01.006.
30. Kang Y., Yang R., Wei Z. et al. Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. *J. Periodontal Res.*, 2020, vol. 55(5), pp. 642–650. DOI: 10.1111/jre.12750.
31. Kesserwani G.W., de Oliveira N.C., de Oliveira T.C. et al. The potential impact of vegetarian diet on the oral mucosa: A preliminary cytopathological study. *J. Formos Med Assoc.*, 2022, vol. 121(4), pp. 824–831. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.08.028.
32. Ko K.I., DerGarabedian B.P., Chen Z. et al. Distinct fibroblast progenitor subpopulation expedites regenerative mucosal healing by immunomodulation. *J. Exp Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221350. DOI: 10.1084/jem.20221350.
33. Kruszezwska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(8), 4195. DOI: 10.3390/ijms23084195.
34. LeBleu V.S., Neilson E.G. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *J. FASEB*, 2020, vol. 34(3), pp. 3519–3536. DOI: 10.1096/fj.201903188R.
35. Li X., Li N., Wang Y. et al. Research Progress of Fibroblasts in Human Diseases. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(11), 1478. DOI: 10.3390/biom14111478.
36. Liu J., Li F., Liu B. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor- β 1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts. *Exp Ther Med.*, 2021, vol. 22(6), 1419. DOI: 10.3892/etm.2021.10854.
37. Liu X., Teng Y., Li H. et al. Identification of IGF2 promotes skin wound healing by co-expression analysis. *J. Wound*, 2024, vol. 21(4), e14862. DOI: 10.1111/iwj.14862.
38. Marconi G.D., Fonticoli L., Rajan T.S. et al. Transforming Growth Factor-Beta1 and Human Gingival Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications. *Front Physiol.*, 2021, vol. 12, 676512. DOI: 10.3389/fphys.2021.676512.
39. Martu M.A., Maftel G.A., Luchian I. et al. Wound healing of periodontal and oral tissues: Part II–Patho-physiological conditions and metabolic diseases. *J. Oral Rehabil.*, 2020, vol. 12(4), pp. 30–40.
40. Memmert S., Damanaki A., Nogueira A.V.B. et al. Regulation of tyrosine hydroxylase in periodontal fibroblasts and tissues by obesity-associated stimuli. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 375(3), pp. 619–628. DOI: 10.1007/s00441-018-2941-8.
41. Meng Z., Yang T., Liu D. Type-2 epithelial-mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases. *Front Immunol.*, 2022, vol. 13, 1020768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1020768.
42. Mycielska M.E., James E.N., Parkinson E.K. Metabolic Alterations in Cellular Senescence: The Role of Citrate in Ageing and Age-Related Disease. *J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(7), 3652. DOI: 10.3390/ijms23073652.
43. Nanus D.E., Wijesinghe S.N., Pearson M.J. et al. Regulation of the Inflammatory Synovial Fibroblast Phenotype by Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Long Noncoding RNA in Obese Patients With Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, vol. 72(4), pp. 609–619. DOI: 10.1002/art.41158.
44. Negrini T.C., Carlos I.Z., Duque C. et al. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*, 2021, vol. 2, 697428. DOI: 10.3389/froh.2021.697428.
45. Nikoloudaki G., Creber K., Hamilton D.W. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *J. Physiol Cell Physiol.*, 2020, vol. 318(6), pp. 1065–1077. DOI: 10.1152/ajpcell.00035.2020.
46. Nikoloudaki G., Hamilton D.W. Assessing the fate and contribution of Foxd1-expressing embryonic precursors and their progeny in palatal development, homeostasis and excisional repair. *Sci Rep.*, 2024, vol. 14(1), 4969. DOI: 10.1038/s41598-024-55486-8.
47. Páez J., Hernández R., Espinoza J. et al. Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts. *J. Periodontal Res.*, 2020, vol. 55(3), pp. 432–440. DOI: 10.1111/jre.12727.
48. Patini R., Favetti Giaquinto E., Gioco G. et al. Malnutrition as a Risk Factor in the Development of Oral Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2024, vol. 16(3), p. 360. DOI: 10.3390/nu16030360.
49. Pereira D., Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 682143. DOI: 10.3389/fcell.2021.682143.

50. Pérez-González A., Suárez-Quintanilla J.A., Otero-Rey E. et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2021, vol. 26(6), pp. 762–769. DOI: 10.4317/medoral.24731.
51. Plikus M.V., Wang X., Sinha S. et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 3852–3872. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
52. Ravishankar B., Madhavi B.V., Kalagara A. et al. Clinical and pathological correlation of P53 expression in oral cancers. *Pathol Res Pract.*, 2024, vol. 253, 155071. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155071.
53. Rujirachotiwat A., Suttamanatwong S. Curcumin Promotes Collagen Type I, Keratinocyte Growth Factor-1, and Epidermal Growth Factor Receptor Expressions in the In Vitro Wound Healing Model of Human Gingival Fibroblasts. *J. Dent.*, 2021, vol. 15(1), pp. 63–70. DOI: 10.1055/s-0040-1715781.
54. Salminen A. The plasticity of fibroblasts: A forgotten player in the aging process. *Ageing Res Rev.*, 2023, vol. 89, 101995. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101995.
55. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(15), 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.
56. Serrano-Lopez R., Morandini A.C. Fibroblasts at the curtain call: from ensemble to principal dancers in immunometabolism and inflammaging. *J. Appl Oral Sci.*, 2023, vol. 31, e20230050. DOI: 10.1590/1678-7757-2023-0050.
57. Taghat N., Lingström P., Mossberg K. et al. Oral health by obesity classification in young obese women – a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.*, 2022, vol. 80(8), pp. 596–604. DOI: 10.1080/00016357.2022.2063942.
58. Takaya K., Asou T., Kishi K. Aging Fibroblasts Adversely Affect Extracellular Matrix Formation via the Senescent Humoral Factor Ependymin-Related Protein 1. *Cells*, 2022, vol. 11(23), 3749. DOI: 10.3390/cells11233749.
59. Talbott H.E., Mascharak S., Griffin M. et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 2022, vol. 29(8), pp. 1161–1180. DOI: 10.1016/j.stem.2022.07.006.
60. Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.*, 2021, vol. 236, pp. 17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003.
61. Tôrres L.H.N., De Marchi R.J., Hilgert J.B. et al. Oral health and Obesity in Brazilian elders: A longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2020, vol. 48(6), pp. 540–548. DOI: 10.1111/cdoe.12566.
62. Tuleta I., Hanna A., Humeres C. et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovasc Res.*, 2024, vol. 120(16), pp. 2047–2063. DOI: 10.1093/cvr/cvae210.
63. Waasdorp M., Krom B.P., Bikker F.J. et al. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules*, 2021, vol. 11(8), 1165. DOI: 10.3390/biom11081165.
64. Wang J., You J., Gong D. et al. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR- β /PI3K/ AKT signaling pathway. *Cancer Biomark.*, 2021, vol. 30(4), pp. 407–415. DOI: 10.3233/CBM-201681.
65. Wen D., Zhang H., Zhou Y. et al. MicroRNA-503 Suppresses Oral Mucosal Fibroblast Differentiation by Regulating RAS/RAF/MEK/ERK Signaling Pathway. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(10), 1259. DOI: 10.3390/biom14101259.
66. Wertz P.W. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(10), 5229. DOI: 10.3390/ijms22105229.
67. Williams D.W., Greenwell-Wild T., Brenchley L. et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 4090–4104. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.013.
68. Wlaschek M., Maity P., Makrantonaki E. et al. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J. Invest Dermatol.*, 2021, vol. 141(4S), pp. 985–992. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.010.
69. Yamane T., Shimura M., Konno R. et al. Wound fluid of rats fed protein-free diets delays wound healing through the suppression of the IGF-1/ERK(1/2) signaling pathway. *Mol Cell Biochem.*, 2019, vol. 452(1–2), pp. 177–185. DOI: 10.1007/s11010-018-3423-8.
70. Zhang J., Yu H., Man M.Q. et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Ageing Cell*, 2024, vol. 23(2), e14054. DOI: 10.1111/acer.14054.
71. Zhang L.J., Guerrero-Juarez C.F., Chen S.X. et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors. *Sci Transl Med.*, 2021, vol. 13(577), eabb5280. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5280.
72. Zou Z., Long X., Zhao Q. et al. A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. *DevCell.*, 2021, vol. 56(3), pp. 383–397. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.11.002.

МАТВЕЕВА МАРИЯ ДМИТРИЕВНА – старший преподаватель кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (masha_matveyeva@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>; SPIN: 1521-4091).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-1333>; SPIN: 5451-9030).

Mariya D. MATVEEVA, Natalya N. GOLUBTSOVA

FEATURES OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF FIBROBLASTS IN THE ORAL MUCOSA DEPENDING ON BODY WEIGHT AND AGE IN HUMANS ARE SHOWN**Key words:** oral mucosa, fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients.

This article provides a review of the literature on proliferation of fibroblasts in the oral mucosa in the normal condition, in the group of the elderly and those with eating disorders.

The purpose of the review is to summarize data from the world literature on structural and regeneration features of the oral mucosa and the relationship of these processes with age and nutritional status disorders.

The oral mucosa is not only a gateway for penetration of microorganisms, but also a primary barrier. One of the main properties of the oral mucosa, regenerative one, is performed by fibroblasts, which are actively involved in the wound healing process. Fibroblasts have unusual regenerative abilities and can also take derivative into other types of cells when exposed to certain conditions, which indicates their high potential for multidirectional differentiation. Being the main components that create a new extracellular matrix of connective tissues, they support metabolism of the tissue being formed in case of damage. The proliferation phase during mucosal lesions healing begins a few days after injury, lasts up to three weeks and is characterized by high levels of secretion of growth factors. The processes of fibroblast proliferation are influenced by both physiological processes, such as aging, and pathological processes in the body such as obesity or malnutrition.

The analysis of literary sources was carried out on the databases of electronic libraries of scientific publications: PubMed, Google Academy, Elibrary.ru. The search was performed using the following Key words: fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients. To date, the regenerative potential of fibroblasts contained in the oral mucosa in the context of the problem of aging, as well as in cases of eating disorders, is an extensive topic for further scientific research with the prospect of practical application of the knowledge gained.

The analysis of literary sources was carried out on the databases of electronic libraries of scientific publications: PubMed, Google Academy, Elibrary.ru. The search was conducted using the following Key words: fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients. To date, the regenerative potential of fibroblasts of the oral mucosa in the aspect of aging and nutritional status disorders is an extensive topic for further scientific research with the prospect of practical application of the knowledge gained.

References

1. Gunin A.G., Golubtsova N.N. Transformiruyushchii faktor rosta β (TGF- β) v kozhe cheloveka v protsesse stareniya [Transforming growth factor- β (TGF- β) in human skin during aging]. *Uspekhi gerontologii*, 2019, no. 32(1-2), pp. 12–19.
2. Shmakova T.V., Kananykhina E.Yu., Bol'shakova G.B. Kletochnye mekhanizmy bezrubtsovogo zzhivleniya kozhi mlekopitayushchikh [Cellular mechanisms of scarless healing of the mammal skin]. *Kliniches kaya i eksperimental'nayamorfologiya*, 2019, no. 8(2), pp. 5–11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.
3. Alexakou E., Bakopoulou A., Apatzidou D.A. et al. Biological Effects of "Inflammageing" on Human Oral Cells: Insights into a Potential Confounder of Age-Related Diseases. *J. Mol Sci.*, 2023, vol. 25(1), p. 5. DOI: 10.3390/ijms25010005.
4. Algra Y., Haverkort E., Kok W. et al. The Association between Malnutrition and Oral Health in Older People: A Systematic Review. *Nutrients*, 2021, vol. 13(10), 3584. DOI: 10.3390/nu13103584.
5. Atkuru S., Muniraj G., Sudhaharan T. et al. Cellular ageing of oral fibroblasts differentially modulates extracellular matrix organization. *J. Periodontal Res.*, 2021, vol. 56(1), pp. 108–120. DOI: 10.1111/jre.12799.
6. Azzolino D., Passarelli P.C., De Angelis P. et al. Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients*, 2019, vol. 11(12), 2898. DOI: 10.3390/nu11122898.
7. Băbțan A.M., Vesa Ș.C., Boșca B.A. et al. High-Frequency Ultrasound Assessment of Skin and Oral Mucosa in Metabolic Syndrome Patients-A Cross-Sectional Study. *J. Clin Med.*, 2021, vol. 10(19), 4461. DOI: 10.3390/jcm10194461.
8. Badi I. The curious case of dermal fibroblasts: cell identity loss may be a mechanism underlying cardiovascular aging. *Cardiovasc Res.*, 2019, vol. 115(3), pp. 24–25. DOI: 10.1093/cvr/cvz012.
9. Bagio D.A., Lestari N.A., Putra W.A. et al. The effect of hyaluronic acid conditioned media on hDPSCs differentiation through CD44 and transforming growth factor- β 1 expressions. *J. Adv Pharm Technol Res.*, 2023, vol. 14(2), pp. 89–93. DOI: 10.4103/japtr.japtr_649_22.
10. Barchitta M., Maugeri A., Favara G. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *J. Mol Sci.*, 2019, vol. 20(5), 1119. DOI: 10.3390/ijms20051119.
11. Benahmed A., Gasmi A., Doşa A. et al. Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 2021, vol. 70, 102248. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102248.

12. Bhoopathi V., Wells C., Ramos-Gomez F. et al. Difficulty with Oral Health Complications in Adolescents with Developmental Disability and Obesity. *JDR Clin Trans Res*, 2023, vol. 8(3), pp. 276–286. DOI: 10.1177/23800844221090447.
13. Brizuela M., Winters R. Histology, Oral Mucosa. StatPearls Publishing, 2023, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115>.
14. Bryja A., Latosiński G., Jankowski M. et al. Transcriptomic and Morphological Analysis of Cells Derived from Porcine Buccal Mucosa-Studies on an In Vitro Model. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 11(1), p. 15. DOI: 10.3390/ani11010015.
15. Bryja A., Sujka-Kordowska P., Konwerska A. et al. New Gene Markers Involved in Molecular Processes of Tissue Repair, Response to Wounding and Regeneration Are Differently Expressed in Fibroblasts from Porcine Oral Mucosa during Long-Term Primary Culture. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 10(11), 1938. DOI: 10.3390/ani10111938.
16. Chen S.D., Chu C.Y., Wang C.B. et al. Integrated-omics profiling unveils the disparities of host defense to ECM scaffolds during wound healing in aged individuals. *Biomaterials*, 2024, vol. 311, 122685. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122685.
17. Chen Y., Huang X., Liu A. et al. Lactobacillus Reuteri Vesicles Regulate Mitochondrial Function of Macrophages to Promote Mucosal and Cutaneous Wound Healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, vol. 11(24), e2309725. DOI: 10.1002/adv.202309725.
18. Choi J.J.E., Zwiner J., Ramani R.S. et al. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach. *Clin Exp Dent Res.*, 2020, vol. 6(6), pp. 602–611. DOI: 10.1002/cre2.305.
19. Cialdai F., Risaliti C., Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2022, vol. 10, 958381. DOI: 10.3389/fbioe.2022.958381.
20. de Sire A., Ferrillo M., Lippi L. et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), 982. DOI: 10.3390/nu14050982.
21. Farah H., Wijesinghe S.N., Nicholson T. et al. Metabotypes in Synovial Fibroblasts and Synovial Fluid in Hip Osteoarthritis Patients Support Inflammatory Responses. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(6), 3266. DOI: 10.3390/ijms23063266.
22. Farooq M., Khan A.W., Kim M.S. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells*, 2021, vol. 10(11), 3242. DOI: 10.3390/cells10113242.
23. Furukawa M., Matsuda K., Aoki Y. et al. Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 939–949. DOI: 10.1002/cre2.581.
24. Gaffen S.L., Moutsopoulos N.M. Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci Immunol.*, 2020, vol. 5(43), eaau4594. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4594.
25. Gomes R.N., Manuel F., Nascimento D.S. The bright side of fibroblasts: molecular signature and regenerative cues in major organs. *NPJ Regen Med.*, 2021, vol. 6(1), p. 43. DOI: 10.1038/s41536-021-00153-z.
26. Gupta S., Jawanda M.K. Oral submucous fibrosis: An overview of a challenging entity. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.*, 2021, vol. 87(6), pp. 768–777. DOI: 10.25259/IJDVL.371.20.
27. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *J. Cardiovasc Dis.*, 2021, vol. 11(4), pp. 504–529.
28. Jang J.H., Sung J.H., Huh J.Y. Diverse Functions of Macrophages in Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Bridging Inflammation and Metabolism. *Immune Netw.*, 2025, vol. 25(1), p. 12. DOI: 10.4110/in.2025.25.e12.
29. Kai-Yi Li, Chun-Lei Li, Hong Hua et al. Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study. *Journal of Dental Sciences*, 2023, vol. 18, pp. 1638–1644. DOI: 10.1016/j.jds.2023.01.006.
30. Kang Y., Yang R., Wei Z. et al. Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. *J. Periodontal Res.*, 2020, vol. 55(5), pp. 642–650. DOI: 10.1111/jre.12750.
31. Kesserwani G.W., de Oliveira N.C., de Oliveira T.C. et al. The potential impact of vegetarian diet on the oral mucosa: A preliminary cytopathological study. *J. Formos Med Assoc.*, 2022, vol. 121(4), pp. 824–831. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.08.028.
32. Ko K.I., DerGarabedian B.P., Chen Z. et al. Distinct fibroblast progenitor subpopulation expedites regenerative mucosal healing by immunomodulation. *J. Exp Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221350. DOI: 10.1084/jem.20221350.
33. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(8), 4195. DOI: 10.3390/ijms23084195.
34. LeBleu V.S., Neilson E.G. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *J. FASEB*, 2020, vol. 34(3), pp. 3519–3536. DOI: 10.1096/fj.201903188R.
35. Li X., Li N., Wang Y. et al. Research Progress of Fibroblasts in Human Diseases. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(11), 1478. DOI: 10.3390/biom14111478.
36. Liu J., Li F., Liu B. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor- β 1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts. *Exp Ther Med.*, 2021, vol. 22(6), 1419. DOI: 10.3892/etm.2021.10854.

37. Liu X., Teng Y., Li H. et al. Identification of IGF2 promotes skin wound healing by co-expression analysis. *J. Wound*, 2024, vol. 21(4), e14862. DOI: 10.1111/iwj.14862.
38. Marconi G.D., Fonticoli L., Rajan T.S. et al. Transforming Growth Factor-Beta1 and Human Gingival Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications. *Front Physiol.*, 2021, vol. 12, 676512. DOI: 10.3389/fphys.2021.676512.
39. Martu M.A., Maftei G.A., Luchian I. et al. Wound healing of periodontal and oral tissues: Part II–Patho-physiological conditions and metabolic diseases. *J. Oral Rehabil.*, 2020, vol. 12(4), pp. 30–40.
40. Memmert S., Damanaki A., Nogueira A.V.B. et al. Regulation of tyrosine hydroxylase in periodontal fibroblasts and tissues by obesity-associated stimuli. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 375(3), pp. 619–628. DOI: 10.1007/s00441-018-2941-8.
41. Meng Z., Yang T., Liu D. Type-2 epithelial-mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases. *Front Immunol.*, 2022, vol. 13, 1020768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1020768.
42. Mycielska M.E., James E.N., Parkinson E.K. Metabolic Alterations in Cellular Senescence: The Role of Citrate in Ageing and Age-Related Disease. *J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(7), 3652. DOI: 10.3390/ijms23073652.
43. Nanus D.E., Wijesinghe S.N., Pearson M.J. et al. Regulation of the Inflammatory Synovial Fibroblast Phenotype by Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Long Noncoding RNA in Obese Patients With Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, vol. 72(4), pp. 609–619. DOI: 10.1002/art.41158.
44. Negrini T.C., Carlos I.Z., Duque C. et al. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*, 2021, vol. 2, 697428. DOI: 10.3389/froh.2021.697428.
45. Nikoloudaki G., Creber K., Hamilton D.W. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *J. Physiol Cell Physiol.*, 2020, vol. 318(6), pp. 1065–1077. DOI: 10.1152/ajpcell.00035.2020.
46. Nikoloudaki G., Hamilton D.W. Assessing the fate and contribution of Foxd1-expressing embryonic precursors and their progeny in palatal development, homeostasis and excisional repair. *Sci Rep.*, 2024, vol. 14(1), 4969. DOI: 10.1038/s41598-024-55486-8.
47. Páez J., Hernández R., Espinoza J. et al. Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts. *J. Periodontal Res.*, 2020, vol. 55(3), pp. 432–440. DOI: 10.1111/jre.12727.
48. Patini R., Favetti Giaquinto E., Gioco G. et al. Malnutrition as a Risk Factor in the Development of Oral Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2024, vol. 16(3), p. 360. DOI: 10.3390/nu16030360.
49. Pereira D., Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 682143. DOI: 10.3389/fcell.2021.682143.
50. Pérez-González A., Suárez-Quintanilla J.A., Otero-Rey E. et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2021, vol. 26(6), pp. 762–769. DOI: 10.4317/medoral.24731.
51. Plikus M.V., Wang X., Sinha S. et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 3852–3872. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
52. Ravishankar B., Madhavi B.V., Kalagara A. et al. Clinical and pathological correlation of P53 expression in oral cancers. *Pathol Res Pract.*, 2024, vol. 253, 155071. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155071.
53. Rujirachotiawat A., Suttamanatwong S. Curcumin Promotes Collagen Type I, Keratinocyte Growth Factor-1, and Epidermal Growth Factor Receptor Expressions in the In Vitro Wound Healing Model of Human Gingival Fibroblasts. *J. Dent.*, 2021, vol. 15(1), pp. 63–70. DOI: 10.1055/s-0040-1715781.
54. Salminen A. The plasticity of fibroblasts: A forgotten player in the aging process. *Ageing Res Rev.*, 2023, vol. 89, 101995. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101995.
55. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(15), 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.
56. Serrano-Lopez R., Morandini A.C. Fibroblasts at the curtain call: from ensemble to principal dancers in immunometabolism and inflammaging. *J. Appl Oral Sci.*, 2023, vol. 31, e20230050. DOI: 10.1590/1678-7757-2023-0050.
57. Taghat N., Lingström P., Mossberg K. et al. Oral health by obesity classification in young obese women – a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.*, 2022, vol. 80(8), pp. 596–604. DOI: 10.1080/00016357.2022.2063942.
58. Takaya K., Asou T., Kishi K. Aging Fibroblasts Adversely Affect Extracellular Matrix Formation via the Senescent Humoral Factor Ependymin-Related Protein 1. *Cells*, 2022, vol. 11(23), 3749. DOI: 10.3390/cells11233749.
59. Talbott H.E., Mascharak S., Griffin M. et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 2022, vol. 29(8), pp. 1161–1180. DOI: 10.1016/j.stem.2022.07.006.

60. Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.*, 2021, vol. 236, pp. 17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003.
61. Tôrres L.H.N., De Marchi R.J., Hilgert J.B. et al. Oral health and Obesity in Brazilian elders: A longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2020, vol. 48(6), pp. 540–548. DOI: 10.1111/cdoe.12566.
62. Tuleta I., Hanna A., Humeres C. et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovasc Res.*, 2024, vol. 120(16), pp. 2047–2063. DOI: 10.1093/cvr/cvae210.
63. Waasdorp M., Krom B.P., Bikker F.J. et al. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules*, 2021, vol. 11(8), 1165. DOI: 10.3390/biom11081165.
64. Wang J., You J., Gong D. et al. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR- β /PI3K/ AKT signaling pathway. *Cancer Biomark*, 2021, vol. 30(4), pp. 407–415. DOI: 10.3233/CBM-201681.
65. Wen D., Zhang H., Zhou Y. et al. MicroRNA-503 Suppresses Oral Mucosal Fibroblast Differentiation by Regulating RAS/RAF/MEK/ERK Signaling Pathway. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(10), 1259. DOI: 10.3390/biom14101259.
66. Wertz P.W. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(10), 5229. DOI: 10.3390/jms22105229.
67. Williams D.W., Greenwell-Wild T., Brenchley L. et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 4090–4104. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.013.
68. Wlaschek M., Maity P., Makrantonaki E. et al. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J. Invest Dermatol.*, 2021, vol. 141(4S), pp. 985–992. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.010.
69. Yamane T., Shimura M., Konno R. et al. Wound fluid of rats fed protein-free diets delays wound healing through the suppression of the IGF-1/ERK(1/2) signaling pathway. *Mol Cell Biochem.*, 2019, vol. 452(1-2), pp. 177–185. DOI: 10.1007/s11010-018-3423-8.
70. Zhang J., Yu H., Man M.Q. et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell*, 2024, vol. 23(2), e14054. DOI: 10.1111/acer.14054.
71. Zhang L.J., Guerrero-Juarez C.F., Chen S.X. et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors. *Sci Transl Med.*, 2021, vol. 13(577), eabb5280. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5280.
72. Zou Z., Long X., Zhao Q. et al. A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. *Dev Cell.*, 2021, vol. 56(3), pp. 383–397.e8. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.11.002.

MARIYA D. MATVEEVA – Senior Lecturer, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (masha_matveyeva@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-4585>; SPIN: 1521-4091).

NATALYA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Basic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>; SPIN: 5451-9030).

Формат цитирования: *Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н.* Особенности пролиферативной активности фибробластов слизистой оболочки полости рта в зависимости от массы тела и возраста человека [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 3. С. 55–67. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-55-67.

УДК 616.981.21/.958.7
ББК 55.142

А.О. МИХАЙЛОВ, Н.Г. ПЛЕХОВА, Л.А. ТОРОПКОВА,
С.А. СОКОТУН, И.О. БЕЛЕВИЧ

РОЛЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, клеточный иммунитет, врожденный иммунитет.

В данной статье, основанной на обзоре литературы, представлены актуальные данные о роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе коронавирусной инфекции. Исследуется взаимосвязь между активацией различных клеток врожденного иммунитета и тяжестью течения COVID-19. В частности, рассматривается роль нейтрофилов, лимфоцитов, дендритных клеток, NK-клеток и клеток, экспрессирующих HLA-DR, при COVID-19. Обзор подчеркивает сложное взаимодействие между этими клетками в формировании эффективного иммунного ответа против SARS-CoV-2, а также их вклад в воспалительные процессы, которые могут привести к тяжелому течению заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения механизмов, посредством которых эти клетки способствуют как защите, так и развитию патологии при COVID-19, что будет иметь решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Это понимание будет способствовать более полному знанию иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 и разработке целенаправленных методов лечения. В обзоре также обсуждается потенциал модуляции врожденного иммунного ответа для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19. Наконец, в статье определяются области, где необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять сложную взаимосвязь клеток врожденного иммунитета в контексте инфекции SARS-CoV-2.

В конце 2019 г. человечество столкнулось с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека – SARS-CoV-2, которая предопределила всю дальнейшую трансформацию нашей реальности во всех сферах деятельности [8]. Первые случаи заболевания коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Китае, после чего вирус быстро распространился на все континенты и смог вызвать пандемию [34]. К настоящему времени в результате эволюции вируса появились новые штаммы и изменилось течение болезни, однако продолжает отмечаться заболеваемость этой инфекцией [47]. По данным ВОЗ, на 4 мая 2025 г. в мире зарегистрировано более 777 751 597 новых подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе порядка 7 095 536 смертельных исходов за все время пандемии. Высокая летальность при данной болезни, варьирующая от 0,5 до 15%, по данным ряда авторов, подчеркивает важность и необходимость совершенствования методов его диагностики и лечения [3]. Также очевидным является и то, что COVID-19 имеет особые характеристики и исходы, что позволяет предположить уникальный иммунопатогенез.

Распространяется вирус воздушно-капельным и контактно-бытовым путями [89]. Способность сохранять жизнеспособность в окружающей среде является предметом дискуссий и дальнейших исследований. На сегодняшний день установлено, что SARS-CoV-2 сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях – до 6–8 ч, на волосах – до 3 дней, в помещении, где находился пациент, – несколько суток [51]. От момента заражения

до появления клинических симптомов в среднем проходит примерно 1–2 дня. При этом при наступлении клинического выздоровления обнаружить РНК вируса в назофарингеальных смывах можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше, в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше [92]. Эпидемиологическая опасность коронавирусной инфекции заключается в частых легких и бессимптомных формах заболевания (до 80%), что поддерживает распространение вируса [2].

Первую линию защиты от вирусных инфекций, в том числе и SARS-CoV-2, обеспечивает система врожденного иммунитета, как самый древний защитный механизм против множества патогенов [11]. Характерные уникальные молекулярные структуры микроорганизмов, именуемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), распознаются клетками врожденного иммунитета, которые затем инициируют элиминацию возбудителя из организма [73]. Показано, что при COVID-19 активируется широкий спектр клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллеры (NK), эозинофилы, базофилы и врожденные лимфоидные клетки [77].

Цель обзора – получить данные о роли клеток врожденного иммунного ответа в патогенезе коронавирусной инфекции, а также провести корреляцию между активацией различных клеток врожденного иммунитета и степенью тяжести COVID-19.

Для обзора литературы был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar за период с 2020 по 2025 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: COVID-19 (SARS-CoV-2), врожденный иммунитет (innate immunity), нейтрофилы (neutrophils), лимфоциты (lymphocytes), дендритные клетки (dendritic cells), NK-клетки (NK cells, natural killer cells), HLA-DR, моноциты (макрофаги). Дополнительно применялись фильтры для ограничения поиска по типу публикации (клинические исследования, рандомизированные контролируемые исследования, обзоры) и по дате публикации. Отбор первоисточников осуществлялся в два этапа. На первом этапе проводился отбор по названию и аннотации на соответствие теме исследования. На втором этапе отобранные публикации изучались полностью для оценки их соответствия критериям включения: исследования, посвященные роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе COVID-19 у людей. Исследования на животных моделях исключались. Первоначальный поиск по базам данных PubMed, Scopus и Google Scholar выявил более 10 000 публикаций. После применения фильтров по типу публикации и дате, а также скрининга по заголовкам и аннотациям количество статей сократилось до 498. Окончательный отбор для включения в обзор, основанный на оценке полного текста и соответствии критериям включения, составил 102 статьи.

Активация врожденного иммунного ответа. Врожденный иммунитет играет решающую роль в защите организма от SARS-CoV-2, запуская каскад реакций, направленных на элиминацию вируса и ограничение инфекции. Этот процесс начинается с распознавания антигенов вируса паттерн-распознающими рецепторами (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR) 3, TLR7 и TLR8, локализованные на поверхности клеток, и цитоплазматическими рецепторами распознавания образов (антигенов), такие как RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [6]. Эти рецепторы экспрессируются клетками первой линии защиты, а именно макрофагами, дендритными клетками и эпителиальными клетками. Распознавание PAMPs цитозольными рецепторами врожденного иммунитета RLR и NLR играет ключевую роль в противовирусной

защите. RLR, состоящие из белка, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), белка 5, ассоциированного с дифференцировкой меланомы (MDA5), и белка 2 лаборатории генетики и физиологии (LGP2), распознают вирусную РНК. При этом RIG-I связывается с короткими двуцепочечными РНК с 5'-трифосфатом, а MDA5 – с длинными двуцепочечными РНК [72]. При связывании с вирусной РНК RIG-I и MDA5 изменяют свою конформацию, что делает доступными их домены, ответственные за активацию и привлечение каспаз. Эти домены взаимодействуют с митохондриальным антивирусным сигнальным белком (также известным как MAVS, IPS-1, VISA или Cardif), расположенным на внешней мембране митохондрий, и в результате запускается сигнальный каскад, активирующий киназы: TANK-связывающая киназа 1 и I κ B киназа- ϵ , которые, в свою очередь, активируют транскрипционные факторы – фактор регуляции интерферона 3/7 (IRF3/7) и ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активность В-клеток (NF- κ B) [79]. Активированные IRF3/7 и NF- κ B транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов интерферонов типа I (ИФН-I), таких как ИФН- α и ИФН- β , и противовирусных цитокинов, включая фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6 [23]. ИФН-I играют ключевую роль в установлении противовирусного состояния в инфицированных и соседних клетках, активируя сотни генов, кодирующих белки с прямым противовирусным действием. LGP2 модулирует активность RIG-I и MDA5, регулируя связывание с РНК и влияя на формирование сигнальных комплексов, не активируя MAVS напрямую [84]. NLR, такие как NOD1 и NOD2, распознают фрагменты бактериальных пептидогликанов, но также могут быть вовлечены в ответ на вирусную инфекцию, активируя сигнальные пути NF- κ B и инфламмасом, платформ для активации каспазы-1 и последующего созревания и секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, способствуя воспалению. Таким образом, скоординированная работа RLR и NLR обеспечивает комплексный ранний ответ на вирусную инвазию [62]. Этот начальный ответ врожденного иммунитета тесно интегрирован с адаптивным иммунным ответом, обеспечивая эффективную элиминацию вируса.

Параллельно с активацией цитозольных рецепторов распознавание вирусной РНК Toll-подобными рецепторами (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), локализованными в эндосомах, также играет важную роль в запуске иммунного ответа. Стимуляция этих рецепторов запускает подобно рассмотренным выше механизмам сигнальные каскады, приводящие к активации ключевого транскрипционного фактора NF- κ B [55], а IRF3/7, регулирующих экспрессию генов, вовлеченных в воспаление, иммунный ответ, продукцию ИФН I и апоптоз. При этом различные TLR играют неоднозначную роль в патогенезе вирусных инфекций, в том числе и COVID-19: TLR3, распознающий двухцепочечную РНК, оказывает преимущественно защитный эффект, ограничивая репликацию вируса [82]. Например, у мышей с дефицитом TLR3 после заражения SARS-CoV-2 наблюдалась высокая вирусная нагрузка и выраженное нарушение функций легких. С другой стороны, TLR2, который распознает компоненты бактериальной клеточной стенки, но также может быть активирован при вирусных инфекциях, может способствовать прогрессированию заболевания [61]. Это было продемонстрировано в экспериментах, где ингибирование TLR2 приводило к снижению летальности в группе трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и инфицированных SARS-CoV-2 [16]. Предполагается, что TLR2 может способствовать развитию

чрезмерного воспаления, усугубляя течение COVID-19. Это подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к терапевтическому таргетированию TLR и важность дальнейших исследований для полного понимания роли каждого рецептора в патогенезе вирусных заболеваний.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), и в частности носоглоточная лимфоидная ткань (NALT), играет ключевую роль в начальной стадии патогенеза коронавирусной инфекции, определяя дальнейшее течение болезни [33]. NALT, как и другие MALT ткани, содержит специализированные эпителиальные М-клетки, экспрессирующие рецепторы, которые распознают и связывают компоненты SARS-CoV-2, например, S-белок [78]. Эти М-клетки осуществляют захват вирусных частиц из просвета дыхательных путей посредством эндоцитоза и транцитоза, презентуя вирусные антигены резидентным антигенпрезентирующим клеткам (АПК), включая дендритные клетки и макрофаги, экспрессирующим главный комплекс гистосовместимости I (MHC I) и MHC II класса [26]. Этот процесс запускает каскад событий врожденного и адаптивного иммунитета, определяющих исход инфекции.

В NALT иницируется как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2. Активированные АПК мигрируют в регионарные лимфоузлы, презентуя вирусные антигены Т- и В-лимфоцитам. Это приводит к дифференцировке В-лимфоцитов и продукции антител, включая секреторный IgA, играющий критическую роль в нейтрализации вируса на поверхности слизистых, предотвращая проникновение SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки и дальнейшее распространение инфекции. Параллельно в NALT происходит дифференцировка Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые участвуют в элиминации инфицированных клеток. Баланс между Th1 и Th2 ответами определяет эффективность контроля инфекции и риск развития иммунопатологии [39].

Важное значение в патогенезе COVID-19 имеет активация инфламماسомы NLRP3. Чрезмерная активация пироптоза, вызванного NLRP3, способствует повреждению легочной ткани и усугубляет тяжесть заболевания [53]. Следует отметить, что, помимо вирусной РНК, NLRP3 может быть активирована молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs), высвобождающимися из поврежденных вирусом клеток, такими как АТФ, ДНК и мочевая кислота, усиливая воспалительный процесс [58]. В то время как TLR7/8 распознают одноцепочечную РНК вируса в эндосомах, TLR3 распознает двухцепочечную РНК, образующуюся в процессе репликации вируса, а TLR9 – вирусную ДНК (хотя SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, роль TLR9 в контексте COVID-19 также исследуется) [71]. Лектиновые рецепторы С-типа распознают гликозилирование S-белка вируса, играя роль в прикреплении вируса к клеткам и модуляции иммунного ответа [27]. Растворимые PRR, такие как компоненты системы комплемента (например, C3, C5a) и коллектины (MBL, SP-A, SP-D), опсонизируют вирус, облегчая его фагоцитоз и нейтрализацию, а также модулируют воспалительный ответ [49]. Дисбаланс в активации системы комплемента, в частности чрезмерное образование анафилатоксинов (C3a, C5a), может способствовать развитию «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19.

Активация врожденного иммунитета, хотя и необходима для элиминации вируса, может приводить к повреждению тканей вследствие чрезмерного воспаления, что проявляется нейтрофилией и повышением уровня провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и С-реактивный белок в сыворотке крови

[100]. Этот дисбаланс подчеркивает важность поиска терапевтических стратегий, направленных на тонкую модуляцию иммунного ответа для достижения баланса между эффективной противовирусной защитой и предотвращением гипервоспаления.

В исследовании van der M.A. Mescht (2024), проведенном в Южной Африке, анализировались клинические и иммунологические параметры, а также исходы лечения пациентов с COVID-19. Авторы выявили значимую корреляцию между летальным исходом и снижением экспрессии костимулирующей молекулы CD86 на моноцитах. CD86 играет ключевую роль в активации Т-лимфоцитов, представляя костимулирующий сигнал через взаимодействие с CD28 на Т-клетках. Снижение экспрессии CD86 может приводить к неэффективному праймингу Т-клеток и нарушению формирования адаптивного иммунного ответа, что согласуется с наблюдаемым уменьшением процентного содержания CD8+ эффекторных Т-клеток памяти у пациентов с неблагоприятным исходом [87]. Этот дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов может компрометировать способность организма эффективно элиминировать инфицированные клетки.

Кроме того, были обнаружены повышенные концентрации хемокинов эотаксина и ИЛ8 у пациентов с летальным исходом. Эотаксин и ИЛ8 – мощные хемоаттрактанты нейтрофилов и других клеток врожденного иммунитета, участвующих в развитии воспаления. Высокие уровни этих хемокинов свидетельствуют о гиперактивации врожденного иммунитета и развитии «цитокинового шторма» [28]. На этом фоне снижение концентраций противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) усугубляет дисбаланс иммунного ответа в сторону чрезмерного воспаления. TGF- $\beta 1$ играет важную роль в супрессии воспалительных реакций, и его дефицит может способствовать неконтролируемому воспалению и повреждению тканей [31].

Таким образом, результаты исследований подчеркивают важную роль дисрегуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета в патогенезе тяжелой формы COVID-19. Эти данные подтверждают необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на тонкую модуляцию иммунного ответа, обеспечивающую баланс между эффективной противовирусной защитой и предотвращением гипервоспаления. Поиск биомаркеров, таких как CD86, эотаксин, ИЛ8 и TGF- $\beta 1$, может способствовать стратификации риска и персонализации лечения пациентов с COVID-19.

Цитокины. При инфекции SARS-CoV-2 цитокины опосредуют как защитные реакции, направленные на элиминацию вируса, так и патологические процессы, приводящие к повреждению тканей. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет тяжесть заболевания и исход инфекции.

Интерфероны (ИФН) – критически важные компоненты противовирусного врожденного иммунитета. Существует три основных типа интерферонов: I типа (ИФН- α , ИФН- β), II типа (ИФН- γ) и III типа (ИФН- λ) [91]. ИФН-I, продуцируемые в первую очередь дендритными клетками и макрофагами, являются ключевыми медиаторами раннего противовирусного ответа. Они индуцируют анти-вирусное состояние в клетках, т.е. комплекс изменений, вызванных интерферонами, которые делают клетку устойчивой к вирусной инфекции, ограничивая репликацию вируса. Это достигается за счет активации генов, продукты которых подавляют различные стадии жизненного цикла вируса, например, проникновение в клетку, репликацию вирусной РНК или сборку вирусных частиц. ИФН-II (ИФН- γ), синтезируемый преимущественно Т-лимфоцитами и NK-клетками,

активирует макрофаги, усиливая их способность уничтожать инфицированные клетки. ИФН-III (ИФН-λ), продуцируемые преимущественно эпителиальными клетками слизистых оболочек, играют важную роль в местной противовирусной защите, ограничивая распространение вируса на ранних стадиях инфекции [10]. Все три типа интерферонов модулируют иммунный ответ и используются в терапии вирусных заболеваний, включая COVID-19.

Помимо интерферонов, в развитии иммунного ответа при SARS-CoV-2 участвуют хемокины – хемоаттрактантные цитокины, направляющие миграцию иммунных клеток к месту инфекции [4]. Местный иммунный ответ в слизистых оболочках дыхательных путей характеризуется выраженными клеточными изменениями и повышенной продукцией хемокинов, таких как хемокин (С-Х-С мотив) лиганд (CXCL)-1, CXCL3, CXCL6, CXCL15, CXCL16 и CXCL17, инфицированными эпителиальными клетками [39]. Эти хемокины привлекают нейтрофилы, моноциты и другие иммунные клетки к очагу инфекции. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются высокие концентрации хемокинов и их рецепторов, а также массивная инфильтрация нейтрофилов в легочную ткань, что свидетельствует о гипервоспалении. Анализ бронхоальвеолярного лаважа подтверждает скопление клеток врожденного иммунитета, особенно нейтрофилов и моноцитов, в дыхательных путях пациентов с COVID-19 [32].

При развитии инфекции SARS-CoV-2 происходит повышение уровней большого числа цитокинов, обусловленное их каскадной активацией. Этот процесс запускается распознаванием вирусных PAMPs с помощью PRR, таких как TLR, NLR и RLR. Среди цитокинов, уровень которых повышается при COVID-19, можно выделить: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, макрофагальный воспалительный белок-1α, макрофагальный воспалительный белок -1β, ФНО-α, сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста. Эти цитокины преимущественно продуцируются моноцитами и макрофагами [13]. Другие цитокины, такие как ИЛ-1β и фактор роста фибробластов, синтезируются эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также фибробластами. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) продуцируется как эпителиальными и эндотелиальными клетками, так и макрофагами. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – Т-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами и эндотелиоцитами. ИФН-γ – активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками [14]. Установлено, что уровень экспрессии ИФН-γ выше по сравнению с исходным уровнем у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [90].

Этот каскад активации цитокинов, называемый «цитокиновым штормом», играет критическую роль в патогенезе COVID-19 [12]. Показано, что ФНО и ИФН-γ играют центральную роль в индукции данного патологического процесса, который определяет тяжесть заболевания. Высокие уровни этих цитокинов обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 [67]. В макрофагах ФНО и ИФН-γ совместно активируют сигнальные пути, индуцируя паноптоз – форму программируемой клеточной смерти, которая способствует развитию воспаления и повреждению тканей. Этот процесс характеризуется одновременной активацией каспаз 1, 3 и 7, а также рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 3, что приводит к формированию пор в клеточной мембране белком газдермином Е, высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-18), АТФ и других медиаторов воспаления, усиливая иммунный ответ и усугубляя патологические процессы [96]. Совместное введение ФНО и ИФН-γ экспериментальным животным вызывает летальный шок, демонстрируя потенциальную опасность чрезмерной активации этих цитокинов [54].

У некоторых пациентов «цитокиновый шторм» может привести к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и летальному исходу. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток. В легких при этом наблюдаются диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальная пневмония и фиброз. Гиперактивация макрофагов (синдром активации макрофагов) способствует прогрессированию гипервоспаления и повреждения ткани легких. У таких пациентов высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови является негативным прогностическим фактором и коррелирует с повышенным риском летального исхода [1].

M. Blot et al. (2020) исследовали роль нарушенного врожденного иммунного ответа при COVID-19. В исследование были включены пациенты с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и пациенты с тяжелой пневмонией другой этиологии (не COVID-19) в качестве контрольной группы. Большинство пациентов в обеих группах нуждались в интенсивной терапии. Сравнивались клинические и биологические характеристики (включая фенотип и функцию Т-клеток, а также концентрации 30 цитокинов в плазме) и результаты лечения. При схожей исходной тяжести дыхательной недостаточности пациентам с COVID-19 требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) значительно дольше, чем пациентам без COVID-19 (15 [7–22] дней против 4 [0–15] дней), что указывает на вовлечение разных патофизиологических механизмов и более тяжелое течение заболевания, связанное с особенностями иммунного ответа. Пациенты с COVID-19 по сравнению с контрольной группой имели более низкие уровни большинства классических провоспалительных цитокинов, таких как Г-КСФ, хемокин (С-С мотив) лиганд 20 (CCL20), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- α , TGF- β 1. Это может показаться парадоксальным, но, вероятно, отражает истощение раннего противовирусного ответа, в который вовлечены эти цитокины. Снижение их уровня может свидетельствовать о неспособности эффективно контролировать вирусную репликацию на ранних стадиях. В то же время у пациентов с COVID-19 наблюдались более высокие концентрации CXCL10, ГМ-КСФ и CCL5 в плазме по сравнению с пациентами, не инфицированными COVID-19. CXCL10 – мощный хемоаттрактант для Т-клеток, его повышение может способствовать миграции активированных Т-клеток в легкие и развитию воспаления. Высокий уровень ГМ-КСФ стимулировал дифференцировку и активацию макрофагов и нейтрофилов, усиливая воспалительные процессы. CCL5 привлекает в очаг воспаления моноциты, Т-клетки памяти и эозинофилы, усугубляя иммунопатологические процессы. У пациентов с COVID-19 наблюдалось снижение количества Т-клеток (лимфопения), аналогичное тому, что наблюдалось у пациентов без COVID-19, но с более несбалансированной воспалительной/противовоспалительной цитокиновой реакцией (соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10). Этот дисбаланс играет ключевую роль в развитии «цитокинового шторма», когда чрезмерная активация иммунной системы приводит к повреждению собственных тканей. Многомерный регрессионный анализ подтвердил, что уровни ГМ-КСФ, CXCL10 и ИЛ-10 были независимо связаны с продолжительностью искусственной вентиляции легких. ИЛ-10, будучи противовоспалительным цитокином, в данном случае может отражать попытку организма скомпенсировать избыточное воспаление, но его повышение не всегда достаточно для предотвращения негативных последствий. Таким образом, выявлен уникальный цитокиновый ответ с более высоким уровнем ГМ-КСФ и CXCL10 в плазме у пациентов с COVID-19, который был связан

с более длительной продолжительностью ИВЛ. Эти цитокины могут представлять собой нарушение регуляции иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19, а также быть многообещающими терапевтическими мишенями [19].

Схожую тенденцию подтвердили R. Carsetti et al. (2020), проведя протоочно-цитометрический и серологический анализы показателей врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и у здоровых людей из контактных групп. В целом, хотя ранние врожденные иммуноопосредованные воспалительные реакции имеют решающее значение для защиты хозяина от вирусной инфекции, поздние воспалительные реакции, если их не контролировать, могут привести к повреждению тканей и недостаточности органов. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, и связанная с ней выработка цитокинов повышают чувствительность различных типов клеток (эпителиальных, эндотелиальных и иммунных) к гибели клеток посредством различных механизмов, таких как апоптоз, паноптоз и пироптоз. Эти процессы клеточной смерти, индуцируемые цитокинами и вирусной инфекцией, способствуют повреждению легочной ткани и других органов [22].

В исследовании J. Cheng et al. (2024) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдались признаки выраженного воспаления, о чем свидетельствовали высокие уровни таких провоспалительных медиаторов, как IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), sTREM-1 (растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках-1) и IL-10. Повышение IP-10 и MCP-1, являющихся хемоаттрактантами для различных иммунных клеток, указывает на усиленную инфильтрацию воспалительных клеток в легочную ткань. Высокий уровень sTREM-1, маркера активации макрофагов и нейтрофилов, свидетельствует об интенсивной активации врожденного иммунитета и развитии системного воспаления. Интересно, что повышенный уровень IL-10, хотя и считается противовоспалительным цитокином, в контексте тяжелого COVID-19 может отражать попытку организма компенсировать гиперактивацию иммунной системы и коррелировать с иммунным истощением [24].

Работа L. Schifanella et al. (2023) проливает свет на механизмы повреждения альвеолоцитов II типа (АТII-клеток), играющих критическую роль в регенерации легочной ткани. Авторы показали, что как инфицированные, так и неинфицированные АТII-клетки подвергаются различным формам регулируемой клеточной гибели, включая некроптоз, индуцированный ФНО- α , пироптоз, вызванный тирозинкиназой Брутона, и паноптоз, опосредованный формированием паноптозомного каркаса. Важно отметить, что паноптоз – это уникальная форма клеточной гибели, сочетающая в себе элементы апоптоза, некроптоза и пироптоза, и она играет значительную роль в развитии патологических изменений в легких при COVID-19. Эти данные подтверждают концепцию о том, что повреждение легких при COVID-19 обусловлено не только прямым цитопатическим действием вируса, но и чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к гибели АТII-клеток и нарушению регенерации альвеол. Выявление ФНО- α и ВТК в качестве ключевых медиаторов регулируемой клеточной гибели АТII-клеток открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на ингибирование этих молекул с целью снижения повреждения легких и улучшения исходов заболевания. Комбинация противовирусной терапии с ингибиторами TNF- α и тирозинкиназой Брутона может оказаться эффективной стратегией для предотвращения прогрессирования COVID-19-ассоциированной пневмонии [76].

Клеточный состав крови. Ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов. Это связано с тем, что нейтрофилы – первые клетки, реагирующие на инфекцию, они мигрируют в очаг воспаления и пытаются уничтожить патоген путем фагоцитоза и высвобождения антимикробных веществ [9]. Однако при COVID-19 их чрезмерная активация может способствовать повреждению тканей [7]. Характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является лимфоцитопения, играющая важную роль в адаптивном иммунном ответе. Лимфопения при COVID-19 может быть вызвана несколькими механизмами: прямым инфицированием и гибелью лимфоцитов, нарушением их продукции в костном мозге, а также миграцией лимфоцитов в инфицированные ткани [5].

Из-за лимфопении соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (N/L), а также соотношение моноцитов и лимфоцитов (M/L) увеличивается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Эти показатели являются прогностически неблагоприятными и коррелируют с тяжестью заболевания и риском летального исхода [83]. Лимфопения, наблюдаемая при COVID-19, вызвана снижением количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+. CD4+ Т-лимфоциты (хелперы) играют важную роль в координации иммунного ответа, активируя другие иммунные клетки, в том числе CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические), которые непосредственно уничтожают инфицированные клетки. Снижение количества и функциональной активности этих клеток приводит к ослаблению противовирусного иммунитета. Выжившие Т-клетки, как CD4+, так и CD8+, функционально истощены, что проявляется снижением их способности к пролиферации, продукции специфических цитокинов (например, ИФН- γ , ФНО- α) и уничтожению инфицированных клеток [69, 81]. Кроме того, нарушение баланса в иммунной системе затрагивает и другие популяции Т-клеток. Наблюдаются изменения в количестве и функции регуляторных Т-клеток (Treg, CD4+CD25+FoxP3+), которые могут подавлять противовирусный иммунный ответ и способствовать персистенции вируса. Важную роль играют также Т-клетки памяти, формирование которых критически важно для долговременной защиты от повторного заражения SARS-CoV-2. Наконец, такие популяции, как NK Т-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки, участвующие в ранних этапах иммунного ответа и защите слизистых оболочек, также могут быть затронуты при COVID-19, хотя их роль еще требует дальнейшего изучения. Т-клетки, способные реагировать на пептиды SARS-CoV-2, могут быть обнаружены у здоровых людей, отчасти из-за перекрестной реактивности с предыдущими инфекциями, вызванными другими коронавирусами, и их количество увеличивается у выздоравливающих лиц [93].

P. Panda et al. (2021) показали, что у пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, наблюдается уникальный системный иммунный ответ, характеризующийся особым нейтрофильным профилем по сравнению с пациентами с ОРДС не-COVID-19 этиологии. У пациентов с COVID-19 преобладали зрелые и активированные нейтрофилы, в то время как при ОРДС другой этиологии наблюдалась более гетерогенная популяция нейтрофилов, включая незрелые формы. Это говорит о специфической активации нейтрофилов при COVID-19 [65].

В исследовании D. Payen (2020) изучались субпопуляции лимфоцитов и моноцитов, а также экспрессия лейкоцитарного антигена человека – DR (HLA-DR) на моноцитах у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии. HLA-DR, молекула МНС II класса, играет ключевую роль в презентации

антигенов Т-хелперам. Снижение ее экспрессии на моноцитах свидетельствует об иммуносупрессии, потенциально вызванной как вирусной инфекцией, так и «цитокиновым штормом». У пациентов наблюдалось снижение медианы экспрессии HLA-DR на моноцитах, что указывает на приобретенную иммунодепрессию. Наиболее выраженные изменения – лимфопения, моноцитоз и снижение экспрессии HLA-DR – наблюдались на 11–14-й день после появления симптомов. Эти изменения были особенно заметны у CD16+ моноцитов (неклассических и промежуточных), которые играют важную роль в развитии воспаления и повреждения тканей [68].

Исследование S. Matic et al. (2020) выявило значительные изменения в иммунном статусе пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдалась глубокая иммуносупрессия, характеризующаяся резким снижением количества ключевых компонентов как врожденного, так и адаптивного иммунитета: Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, NK-клеток и клеток, экспрессирующих HLA-DR. Это критично, так как снижение количества лимфоцитов, особенно Т-клеток (как хелперов CD4+, так и цитотоксических CD8+) и NK-клеток, серьезно подрывает способность организма бороться с вирусной инфекцией. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ($N/L = 17,4$) у этих пациентов отражает нейтрофилию (90,1%) и лимфопению (1,2% Т-лимфоцитов, 2,1% В-лимфоцитов, 1,8% NK-клеток), являясь маркером системного воспаления и негативным прогностическим фактором. Крайне низкий процент CD4+ хелперных (0,8%) и CD8+ цитотоксических (0,1%) Т-клеток указывает на их истощение, что коррелирует с высокой вирусной нагрузкой и неэффективным контролем инфекции. Интересно, что соотношение CD4/CD8 у тяжелых пациентов было в три раза выше, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о более выраженной дисфункции CD8+ Т-клеток. Нарушения наблюдались и в популяции моноцитов. Обнаружение клеток, коэкспрессирующих маркеры моноцитов M1 и M2, в промежуточных и неклассических подклассах указывает на дисфункцию моноцитов и нарушение баланса между провоспалительными (M1) и противовоспалительными/репаративными (M2) макрофагами, что может способствовать развитию неконтролируемого воспаления. Снижение экспрессии HLA-DR, важного для презентации антигенов Т-хелперам, также свидетельствует об иммуносупрессии. В тяжелых случаях процент клеток, экспрессирующих HLA-DR, был значительно ниже, чем в контрольной группе и в легких случаях, что затрудняет развитие эффективного адаптивного иммунного ответа. Это подчеркивает важность HLA-DR в инициации и поддержании адекватного иммунного ответа [30, 60].

В легких случаях COVID-19 снижение количества лимфоцитов было менее выраженным, и функции врожденного иммунитета лучше сохранялись, хотя и наблюдалось увеличение количества NK-клеток (6,3% против 4,2% в контроле), возможно, в качестве компенсаторного механизма. Однако даже в легких случаях отмечалось снижение экспрессии HLA-DR почти в два раза по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает важность этого маркера в оценке иммунного статуса пациентов с COVID-19. В целом эти данные демонстрируют сложные и многогранные изменения в иммунной системе при COVID-19, которые варьируют в зависимости от тяжести заболевания [60].

Продолжая анализ изменений в иммунной системе при COVID-19, важно отметить динамику популяций моноцитов. Промежуточные моноциты, переходная форма между классическими и неклассическими, играют значительную

роль в воспалительных процессах. Как показали исследования, их количество увеличивается при тяжелых формах COVID-19. Это увеличение, вероятно, отражает усиление воспалительного ответа и может способствовать развитию «цитокинового шторма». Наблюдаемое преходящее увеличение промежуточных моноцитов у пациентов с тяжелой формой, в отличие от контактных, бессимптомных и пациентов с легкими формами, подтверждает их роль в патогенезе тяжелого течения заболевания. Важно отметить, что переход от классических к промежуточным моноцитам динамичен и обусловлен инфекционными триггерами, что делает эту популяцию клеток ценным маркером для мониторинга прогрессирования заболевания [38].

Наблюдаются также существенные изменения и в популяции В-лимфоцитов. При остром COVID-19 снижается количество практически всех основных субпопуляций «наивных» В-клеток и В-клеток памяти. Это критично, поскольку указывает на нарушение формирования долгосрочного иммунитета и потенциально увеличивает риск повторного заражения. В то же время увеличивается доля эффекторных клеток – циркулирующих предшественников плазматических клеток, ответственных за выработку антител, а также функционально неактивных В-лимфоцитов. Присутствие неактивных В-лимфоцитов может свидетельствовать об истощении гуморального иммунного ответа, что снижает эффективность борьбы с инфекцией [20].

Исследование V.A. Sosa-Hernández et al. (2021) показало увеличение частоты CD19+ В-клеток при тяжелой форме COVID-19 по сравнению с легкой. Хотя это может указывать на активацию В-клеток в ответ на инфекцию, важно помнить, что количество не всегда равно эффективности. Наблюдаемое снижение количества клеток, секретирующих антитела, в тяжелых и критических случаях, наряду с уменьшением переходных подгрупп В-клеток, свидетельствует о нарушении функции В-клеток и снижении продукции антител. Это, вероятно, связано с иммуносупрессией и истощением В-клеточного пула, что еще раз подчеркивает сложность и многогранность иммунных нарушений при COVID-19 [80].

Анализ литературы выявляет существенные нарушения в функционировании субпопуляций Th и их клеток-мишеней в острой фазе COVID-19, которые могут сохраняться и после выздоровления, способствуя развитию «постковидного» синдрома. Дисфункция Т-хелперов нарушает координацию иммунного ответа и может приводить к хроническому воспалению. Появление SARS-CoV-2-специфических Т-хелперов уже на 2–4-й день после начала симптомов является критичным для контроля инфекции, а задержка их формирования связана с неблагоприятным прогнозом. Th1-клетки, ключевые участники клеточного иммунитета против вирусов, показывают незначительные изменения в острой фазе. Однако их клетки-мишени – CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки – демонстрируют признаки функционального истощения, выражающиеся в высокой экспрессии маркеров клеточного «старения» (TIM3, PD-1, BTLA, TIGIT и др.). Это истощение снижает эффективность уничтожения инфицированных клеток. Параллельно в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличивается количество макрофагов, что свидетельствует о воспалении в легких и потенциальном повреждении легочной ткани [17].

Наблюдается также дисбаланс в популяциях Th2-клеток, играющих важную роль в гуморальном иммунитете и аллергических реакциях. Увеличение доли Th2-клеток может способствовать развитию гиперчувствительности

и повреждению тканей. Снижение количества их клеток-мишеней – базофилов и эозинофилов – в периферической крови, вероятно, связано с их миграцией в ткани, включая легкие, где они участвуют в воспалительном процессе. Одновременно в легочной ткани увеличивается количество тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления при их дегрануляции, что способствует отеку, бронхоспазму и повреждению легких [17].

Уровень Th17-клеток в крови коррелирует с тяжестью COVID-19: минимальные значения характерны для тяжелых форм. Это, вероятно, связано с миграцией Th17-клеток в очаг воспаления, где в жидкости бронхоальвеолярного лаважа наблюдается резкое увеличение их доли и концентрации секретируемых ими цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22) [86]. Хотя Th17 играют роль в защите от внеклеточных патогенов, их чрезмерная активация может привести к аутоиммунным реакциям и повреждению тканей, усугубляя течение COVID-19 [37].

Тяжесть COVID-19 также связана с увеличением циркуляции нейтрофилов, причем преобладают незрелые формы с пониженной способностью к продукции активных форм кислорода. Эти незрелые нейтрофилы менее эффективны в борьбе с инфекцией и могут усиливать воспаление, высвобождая провоспалительные цитокины.

Наконец, наблюдается снижение общего количества фолликулярных Т-хелперов (Tfh) в крови, что негативно сказывается на гуморальном иммунитете и формировании долгосрочной памяти. Внутри популяции Tfh увеличивается доля активированных клеток и нарушается баланс между «регуляторными» Tfh1 и «провоспалительными» Th2 и Th17. Этот дисбаланс может привести к неэффективному и патологическому иммунному ответу [43].

В совокупности эти данные указывают на сложные и многоуровневые нарушения в системе Т-хелперов при COVID-19, которые играют важную роль в развитии и тяжести заболевания, а также могут способствовать долгосрочным последствиям.

Исследования иммунного ответа при COVID-19 выявили важные особенности формирования и эффективности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Работа Hassen Kared et al. (2021) показала широкий спектр CD8+ Т-клеточных ответов, направленных против различных вирусных белков у выздоравливающих пациентов. Это свидетельствует о формировании клеточного иммунитета, играющего важную роль в элиминации вируса и предотвращении реинфекции. Уникальный фенотип SARS-CoV-2-специфических Т-клеток с ранней кинетикой дифференцировки может быть полезен для разработки вакцин и иммунотерапии [52].

Fang Gong et al. (2020) обнаружили изменения в составе периферических CD4+ Т-клеток у выздоравливающих пациентов. Увеличение доли cTfh1 клеток может быть связано с развитием гуморального иммунитета и формированием долгосрочной памяти. Однако более высокие показатели эффекторных клеток памяти (Tem и Tfh-em) и более низкие показатели центральных клеток памяти (Tcm, Tfh-cm) у пациентов с тяжелым течением заболевания указывают на нарушение формирования иммунологической памяти и повышенный риск повторного инфицирования [35].

Исследование Arne Sattler et al. (2020) выявило CD4+ Т-клеточный ответ на мембранные, нуклеокапсидные и spike-белки вируса у пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19, а также у выздоравливающих после легкой формы. Отсутствие или ослабление этого ответа у умерших пациентов

подчеркивает важность Т-клеточного иммунитета для благоприятного исхода. У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдалось увеличение количества SARS-CoV-2-специфических CD4+ Т-клеток, секретирующих ИЛ-2, но уменьшение количества клеток, продуцирующих ИФН- γ , ключевой противовирусный цитокин Th1-ответа. Это снижение ИФН- γ может объяснять повышенную восприимчивость к тяжелому течению COVID-19 у этих групп пациентов. У пациентов в отделении интенсивной терапии наблюдалось значительное снижение количества Т-клеток, способных распознавать определенный мембранный белок и вырабатывать ИФН- γ , что указывает на критическую роль этого белка как мишени для Т-клеточного ответа [74, 75].

Исследование X.N. Zhao et al. (2021) выявило различия в иммунном ответе у бессимптомных и среднетяжелых пациентов. У бессимптомных пациентов наблюдалась более эффективная активация как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Это проявлялось в повышенном количестве НК-клеток и повышенном уровне ИФН- γ в эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клетках, а также в НК-клетках. Такая активация иммунитета, вероятно, позволяет контролировать инфекцию без развития клинических проявлений. У них также отмечалась более выраженная клональная экспансия Т-клеточных рецепторов, что свидетельствует об активном размножении и специализации Т-клеток, но отсутствовала сильная клональная экспансия BCR по сравнению с пациентами средней степени тяжести. Более низкая и вариабельная экспрессия генов, стимулируемых интерфероном, у бессимптомных пациентов может отражать индивидуальные особенности их иммунного ответа [99].

Исследование A.E. Oja et al. (2020) подтвердило наличие как Т-клеточных, так и антительных ответов у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести. Важно отметить, что титры антител коррелировали с тяжестью заболевания, но сила Т-клеточных ответов была вариабельна. У пациентов с легкой формой наблюдалась корреляция между титрами антител и S-специфическими реакциями CD4+ Т-клеток. Однако у пациентов в ОРИТ с высокими титрами антител отмечались низкие вирусспецифические CD4+ Т-клеточные ответы. Это подчеркивает необходимость баланса между гуморальным и клеточным иммунитетом для эффективного контроля инфекции. У пациентов в ОРИТ наблюдалось не только снижение величины CD4+ Т-клеточного ответа, но и нарушение их функциональности, проявляющееся в снижении продукции ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-21. Эти цитокины играют важную роль в противовирусной защите: ИФН- γ и ИЛ-4 могут подавлять экспрессию ACE2, а ИЛ-21 важен для дифференцировки В-клеток и продукции антител. Снижение их продукции может усилить вирусную репликацию и нарушить формирование адаптивного иммунного ответа. Отсутствие продукции ИЛ-4 и повышенное воспаление у пациентов в критическом состоянии указывают на нарушение регуляции иммунного ответа и развитие «цитокинового шторма». Подтверждается, что противовирусный ответ Т-клеток функционально нарушен у пациентов с тяжелым COVID-19, что может быть связано с истощением Т-клеток, вирусиндуцированной иммуносупрессией и дисбалансом цитокинов [63, 64].

В когортном исследовании C.Y.C. Yip et al. (2020) у пациентов с тяжелым/критическим COVID-19 (чаще пожилых и с сопутствующими заболеваниями) наблюдалась тромбоцитопения (возможно, связанная с активацией свертывания крови) и нейтрофилия. Для данной группы пациентов также была характерна лимфопения, однако она не наблюдалась в субпопуляциях реактивных

(RE-Lymph) и антителосинтезирующих (AS-Lymph) лимфоцитов. RE-Lymph (активированные Т- и В-клетки) отражают активацию иммунной системы, а AS-Lymph (преимущественно плазматические клетки) связаны с гуморальным ответом. Высокая доля активированных лимфоцитов при тяжелом заболевании может свидетельствовать об интенсивной, но не всегда эффективной иммунной реакции, способствующей «цитокиновому шторму». Увеличение AS-Lymph коррелировало с увеличением лимфоплазмоцитоподобных лимфоцитов (источник интерферонов I типа) и CD38+ антигенсекретирующих В-клеток, особенно на второй неделе болезни (период сероконверсии). Хотя высокие титры антител обнаруживались в критических случаях, у некоторых пациентов повышение AS-Lymph предшествовало выздоровлению, предполагая их потенциальную защитную роль. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли AS-Lymph в патогенезе COVID-19 [97].

J. Lee et al. (2023) исследовали характеристики лимфоидных клеток, экспрессирующих S100A8/A9, у пациентов с COVID-19 легкой или тяжелой степени тяжести. Белки S100A8 и S100A9, также известные как кальгранулины А и В соответственно, образуют гетеродимер, называемый кальпротектином. Этот комплекс участвует в регуляции воспаления, действуя как хемоаттрактант и активатор иммунных клеток, таких как нейтрофилы и моноциты. В данном исследовании показано, что лимфоидные клетки, сверхэкспрессирующие S100A8/A9, способствуют нарушению регуляции врожденного иммунного ответа у пациентов с тяжелым течением COVID-19, особенно на ранней стадии инфекции. Это может быть связано с усилением провоспалительных сигналов и привлечением избыточного количества иммунных клеток в очаг инфекции, что приводит к повреждению тканей. Понимание роли S100A8/A9 в патогенезе COVID-19 может открыть новые возможности для разработки таргетной терапии, направленной на снижение чрезмерного воспаления [57].

G. Wigerblad et al. (2023) в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы изучали влияние ингибирования тирозинкиназы селезенки (SYK) на течение COVID-19. SYK играет ключевую роль в активации иммунных клеток, включая В-клетки, макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, через различные иммунные рецепторы, такие как В-клеточный рецептор и Fc-рецепторы. Ингибирование SYK ассоциировалось со снижением активации нейтрофилов, что подтверждается увеличением циркуляции зрелых нейтрофилов (CD10+CD33-) и уменьшением количества низкоплотных гранулоцитов, которые представляют собой активированную и провоспалительную популяцию нейтрофилов. Также наблюдалось уменьшение количества полиморфонуклеарных миелоидных супрессорных клеток (HLA-DR-CD33+CD11b-), которые играют роль в подавлении иммунного ответа. На фоне блокирования SYK наблюдалась нормализация транскрипционной активности моноцитов (по сравнению со здоровыми донорами), что свидетельствует о снижении воспалительного ответа. Увеличение частоты неклассических и HLA-DRhi классических моноцитов, которые участвуют в презентации антигена и активации Т-клеток, а также восстановление интерферонового ответа указывают на положительное влияние ингибирования SYK на противовирусный иммунитет. Полученные данные свидетельствуют, что ингибирование SYK может ослаблять провоспалительные реакции миелоидных клеток и растворимых медиаторов, таких как цитокины и хемокины, которые, как предполагается, вносят вклад

в иммунопатогенез тяжелых форм COVID-19, предотвращая развитие «цитокинового шторма» и способствуя разрешению воспаления [94].

C. Margaroli et al. (2023) провели фенотипический анализ иммунных клеток крови и дыхательных путей у 52 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Образцы и клинические данные собирали в двух временных точках для оценки динамики изменений иммунного статуса в условиях реанимационного отделения. Этот подход позволил оценить эволюцию иммунного ответа в процессе развития заболевания. В дыхательных путях идентифицированы две субпопуляции нейтрофилов (A1 и A2), что указывает на функциональную гетерогенность этой популяции клеток в контексте инфекции SARS-CoV-2. Утрата A2-субпопуляции, которая, вероятно, играет защитную роль, коррелировала с повышенной вирусной нагрузкой и снижением 30-дневной выживаемости, что подчеркивает ее прогностическую значимость. Антивирусная активность A2-нейтрофилов, вероятно, связана с их способностью продуцировать ИФН типа I, которые играют ключевую роль в раннем противовирусном ответе. Выраженный интерфероновый ответ, наблюдаемый у A2-нейтрофилов, подтверждает их важность в борьбе с вирусной инфекцией. Эти данные могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на поддержание или восстановление популяции A2-нейтрофилов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [59].

Макрофаги. Понимание роли макрофагов в патогенезе COVID-19 имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Эти клетки, дифференцирующиеся из моноцитов, демонстрируют функциональную пластичность и могут играть как защитную, так и деструктивную роли в ходе инфекции. Баланс между этими противоположными функциями определяет тяжесть заболевания и его исход. Дисрегуляция активности макрофагов способствует развитию гипервоспаления и повреждению легочной ткани, делая их привлекательной мишенью для терапевтического воздействия.

В легких пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается накопление провоспалительных макрофагов (M1-фенотип) [95]. Эти клетки являются основным источником провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18. Данные цитокины запускают и усиливают воспалительный каскад, привлекая в легочную ткань нейтрофилы и моноциты, что приводит к дальнейшему повреждению. Кроме того, M1-макрофаги способствуют образованию тромбов, усугубляя гипоксию и дыхательную недостаточность. Активированные макрофаги, наряду с нейтрофилами, осуществляют фагоцитоз вируса, что является важной защитной функцией. Однако неконтролируемая активация M1 макрофагов приводит к высвобождению большого количества протеаз (например, матриксных металлопротеиназ), активных форм кислорода (АФК) и других повреждающих молекул. Эти молекулы разрушают легочный эпителий и эндотелий, нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны и способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [66].

Важно отметить гетерогенность популяции макрофагов при COVID-19. Наряду с провоспалительными M1-макрофагами, присутствуют и макрофаги с иммунорегуляторными функциями (M2-фенотип). M2-макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10 и TGF- β , способствуют репарации тканей и разрешению воспаления. Баланс между M1- и M2-макрофагами играет решающую роль в определении исхода заболевания. Сдвиг баланса

в сторону преобладания М1-макрофагов ведет к гипервоспалению и ухудшению прогноза. Терапевтические стратегии, направленные на модуляцию активности макрофагов и стимуляцию перехода от М1- к М2-фенотипу, представляют значительный интерес [25].

Инфицирование тканевых CD169+ макрофагов, резидентных макрофагов в различных тканях, включая лимфоидные органы, способствует распространению вируса. Эти клетки, захватив вирус, могут мигрировать в другие органы и ткани, диссемируя инфекцию. Макрофаги, экспрессирующие ACE2, являются мишенями для SARS-CoV-2. Инфицированные макрофаги продуцируют большое количество ИЛ-6, ключевого медиатора «цитокинового шторма» при COVID-19. Блокирование ИЛ-6 с помощью моноклональных антител показало свою эффективность в лечении тяжелых форм COVID-19 [50, 70].

Таким образом, патогенез поражения легких при COVID-19 представляет собой сложное взаимодействие между вирусом, клетками врожденного иммунитета (макрофагами, NK-клетками) и воспалительными медиаторами. Понимание этих взаимодействий критически важно для разработки эффективных методов лечения и профилактики COVID-19.

NK-клетки. Помимо воспаления, вызванного макрофагами и нейтрофилами, повреждение легких происходит и вследствие прямого цитопатического действия вируса. Репликация вируса в инфицированных эпителиальных клетках может привести к их лизису, вызывая прямое повреждение тканей. NK-клетки играют важную роль в элиминации инфицированных эпителиальных клеток, ограничивая распространение вируса. Данная популяция клеток играет ключевую роль во врожденном иммунитете, обеспечивая быструю реакцию на вирусные инфекции, включая COVID-19. Их способность распознавать и уничтожать инфицированные клетки без предварительной сенсibilизации делает их первостепенным фактором раннего противовирусного ответа. Однако взаимодействие NK-клеток с SARS-CoV-2 является сложным и многогранным и может носить как защитный, так и потенциально патогенный характер в зависимости от стадии инфекции, вирусной нагрузки и индивидуальных особенностей организма [36].

NK-клетки распознают и элиминируют инфицированные клетки с помощью сложной системы активирующих и ингибирующих рецепторов. В норме ингибирующие рецепторы, такие как иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток и рецептор естественных киллеров группы 2A (NKG2A), связываются с молекулами MHC-I, присутствующими на поверхности здоровых клеток. Это взаимодействие предотвращает активацию NK-клеток и защищает здоровые ткани от аутоиммунной атаки. Вирусы, в том числе SARS-CoV-2, разработали механизмы снижения экспрессии MHC-I на инфицированных клетках, чтобы уклониться от Т-клеточного иммунного надзора. Этот механизм, однако, делает инфицированные клетки уязвимыми для NK-клеток. Активирующие рецепторы NK-клеток, такие как NKG2D, распознают стрессовые лиганды (MICA, MICB, ULBPs), экспрессия которых увеличивается на поверхности инфицированных и трансформированных клеток. Когда преобладают сигналы от активирующих рецепторов, NK-клетки высвобождают цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы. Перфорин создает поры в мембране клетки-мишени, через которые гранзимы проникают в цитоплазму и активируют каспазы, запуская апоптоз – программируемую клеточную смерть. Помимо прямой цитотоксичности, NK-клетки продуцируют цитокины, такие как ИФН γ , ФНО α и ИЛ-2, оркестрируя иммунный ответ и активируя макрофаги и Т-лимфоциты.

ИФН γ играет критическую роль в активации других иммунных клеток и прямом подавлении репликации вируса [42].

SARS-CoV-2 активно противодействует NK-клеткам, подавляя врожденный иммунитет [98]. Вирус снижает количество NK-клеток в периферической крови [85] и подавляет их цитотоксическую активность и продукцию цитокинов. Один из механизмов подавления – повышение экспрессии ингибирующего рецептора NKG2A. Связываясь со своим лигандом HLA-E, NKG2A блокирует активацию NK-клеток, снижая продукцию ИФН γ , ФНО α , ИЛ-2 и гранзима В. Блокируя продукцию ИФН γ , вирус способствует своему размножению. Кроме того, SARS-CoV-2 может снижать экспрессию активирующего рецептора NKG2D, дополнительно ослабляя цитотоксическую активность NK-клеток. Вирус также использует другие стратегии, например, модуляцию экспрессии стрессовых лигандов или секрецию иммуносупрессивных факторов [15].

Количество и функциональная активность NK-клеток коррелируют с тяжестью COVID-19. У пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания обычно наблюдается большее количество NK-клеток с более высокой цитотоксической активностью по сравнению с пациентами с тяжелой формой COVID-19, часто осложненной «цитокиновым штормом». У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдаются снижение экспрессии активирующих рецепторов (например, NKG2D, NKp46) и повышение экспрессии ингибирующих рецепторов (например, NKG2A), что приводит к функциональному истощению NK-клеток. Это подтверждает важную роль NK-клеток в контроле вирусной инфекции и предотвращении тяжелых осложнений. Исследования показывают, что восстановление функциональной активности NK-клеток может быть перспективным направлением в терапии COVID-19 [40, 41].

Существует четкая корреляция между количеством, функциональной активностью NK-клеток и тяжестью COVID-19. У пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания, как правило, наблюдаются более высокие показатели количества и цитотоксической активности NK-клеток по сравнению с пациентами с тяжелой формой COVID-19, которая часто осложняется «цитокиновым штормом». Это подчеркивает важность NK-клеток в контроле вирусной инфекции и предотвращении развития тяжелых осложнений. У пациентов с тяжелым COVID-19 часто наблюдаются снижение экспрессии активирующих рецепторов NK-клеток (например, NKG2D, NKp46) и одновременное повышение экспрессии ингибирующих рецепторов (например, NKG2A). Этот дисбаланс приводит к функциональному истощению NK-клеток, снижая их способность эффективно бороться с инфекцией [45].

Формирование долгосрочного иммунитета к SARS-CoV-2 является важным направлением исследований. Недавние работы идентифицировали популяцию NK-клеток с фенотипом CD57+NKG2C+ у выздоравливающих пациентов. Эти клетки демонстрируют признаки «адаптивной» или «тренированной» иммунологической памяти, предполагая их потенциальную роль в долгосрочной защите от реинфекции. Это открытие открывает новые перспективы для разработки инновационных подходов к лечению и профилактике COVID-19, таких как клеточная терапия с использованием NK-клеток. Возможность «тренировать» NK-клетки *in vitro* и затем вводить их пациентам для усиления противовирусного иммунитета представляет собой перспективное направление исследований [46].

Влияние вакцинации и различных терапевтических препаратов на функцию НК-клеток при COVID-19 также активно изучается. Предварительные данные свидетельствуют о том, что некоторые типы вакцин, например, ДНК-вакцины, могут модулировать реакцию НК-клеток [44, 56], потенциально усиливая их противовирусную активность. Были исследования применения препаратов, таких как тоцилизумаб, для восстановления функции НК-клеток и контроля «цитокинового шторма». Показано, что тоцилизумаб может снижать воспаление и улучшать функциональное состояние НК-клеток, способствуя более эффективному контролю вирусной инфекции [18].

Глубокое понимание механизмов взаимодействия вируса с НК-клетками и разработка методов модуляции их активности являются критически важными для создания эффективных стратегий борьбы с COVID-19. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых методов лечения и профилактики, основанных на усилении врожденного иммунитета, в частности, функции НК-клеток.

Дендритные клетки. Дендритные клетки (ДК), играющие ключевую роль в запуске и регуляции иммунного ответа, являются важнейшим звеном в защите организма от SARS-CoV-2. Эти профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК) служат мостом между врожденным и адаптивным иммунитетом, определяя баланс между эффективной элиминацией вируса и потенциально опасным гипервоспалением. Разнообразие субпопуляций ДК, включающих плазмцитоидные ДК и обычные/миелоидные дендритные клетки ДК (с дальнейшим подразделением на cDC1 и cDC2), отражает их многогранную роль в противовирусной защите [29].

Плазмцитоидные ДК – ключевые продуценты ИФН-I, играющих решающую роль в ранней стадии вирусной инфекции. В ответ на вторжение SARS-CoV-2 плазмцитоидные ДК вырабатывают большое количество ИФН-I, ограничивая репликацию вируса и его распространение. Быстрый и адекватный ответ плазмцитоидных ДК с достаточной продукцией ИФН-I часто является определяющим фактором для благоприятного исхода на ранней стадии инфекции. Недостаточная продукция ИФН-I, напротив, может привести к неконтролируемой репликации вируса и развитию тяжелых форм COVID-19 [88].

Обычные/миелоидные ДК, локализованные в тимусе, селезенке, лимфоидных узлах и других тканях, специализируются на презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам, запуская адаптивный иммунный ответ. Различные субпопуляции обычных/миелоидных ДК (cDC1, эффективно презентующие антигены CD8+ Т-клеткам, и cDC2, ориентированные на CD4+ Т-клетки) играют различные роли в этом процессе, обеспечивая тонкую регуляцию иммунной реакции. Обычные/миелоидные ДК «обучают» Т-лимфоциты распознавать и уничтожать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, формируя долгосрочный иммунитет и иммунологическую память. Присутствие ДК в дыхательных путях – основных воротах для SARS-CoV-2 – делает их стратегически важными сенсорами вирусной инвазии, но одновременно и потенциальными мишенями для вируса [101].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с ДК опосредуется S-белком вируса, который связывается с рецептором ACE2 на поверхности клеток-хозяев [48]. Наличие ACE2 на некоторых субпопуляциях ДК, включая интерстициальные ДК легких, делает возможным их прямое инфицирование. Однако вирус разработал различные стратегии иммуноэвазии, манипулируя функциями ДК для уклонения от иммунного надзора. Эти стратегии могут включать подавление продукции ИФН-I плазмцитоидными ДК, нарушение созревания и миграции ДК,

а также модуляцию экспрессии костимулирующих молекул, необходимых для эффективной презентации антигенов Т-лимфоцитам. Такая вирусная иммуносупрессия способствует ускользанию вируса от иммунной системы и прогрессированию инфекции [21].

Выводы. Представленные данные рисуют сложную и многогранную картину иммунного ответа при COVID-19, подтверждая критическое значение баланса между эффективным противовирусным ответом и предотвращением чрезмерного воспаления, особенно при тяжелых формах заболевания. Ключевые особенности иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19, выявленные в данном исследовании, позволяют углубить понимание патогенеза и наметить потенциальные терапевтические мишени.

Уменьшение количества NK-клеток при тяжелой форме COVID-19 свидетельствует о нарушении первой линии защиты от вируса. NK-клетки играют ключевую роль в раннем контроле вирусной репликации путем прямого цитоллиза инфицированных клеток и продукции ИФН- γ . Их дефицит создает благоприятные условия для распространения вируса. Напротив, повышенное количество NK-клеток при легких формах указывает на их защитную роль.

Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, характерное для тяжелых форм, подтверждает роль нейтрофильного воспаления в патогенезе COVID-19. Хотя нейтрофилы необходимы для уничтожения патогенов, их чрезмерная активация и высвобождение протеаз и активных форм кислорода могут приводить к повреждению легочной ткани. Увеличение количества нейтрофилов в тканях подтверждает их участие в локальном воспалении.

Двойственная роль моноцитов/макрофагов также подчеркивается в литературе. Наряду с увеличением общего числа моноцитов отмечается наличие как иммунорегуляторных субпопуляций, так и макрофагов, экспрессирующих профибротические гены (TREM2, TGFB2, SPP1). Это указывает на важность дальнейшего изучения фенотипической и функциональной гетерогенности макрофагов при COVID-19 для разработки таргетной терапии. Кроме того, повышенный уровень sCD14 и sCD163, вероятно, отражает активацию моноцитов/макрофагов и может служить маркером тяжести заболевания.

Снижение количества и функциональной активности дендритных клеток, особенно плазмацитоидных, при тяжелых формах COVID-19 нарушает эффективную презентацию антигена и развитие адаптивного иммунного ответа. Это может приводить к задержке формирования специфических Т-клеток и антител, что усугубляет течение болезни.

Лимфопения, особенно снижение количества Т-лимфоцитов, является одним из ключевых признаков тяжелого COVID-19. Функциональные нарушения Т-клеточного ответа, включая замедленное формирование SARS-CoV-2-специфических Th-клеток, способствуют неэффективному контролю вирусной репликации. Высокое соотношение CD4/CD8 при тяжелом течении может свидетельствовать о дисбалансе субпопуляций Т-лимфоцитов.

Хотя общее количество В-клеток может увеличиваться при тяжелой форме COVID-19, снижение числа антител-продуцирующих клеток указывает на нарушение гуморального иммунитета. Уменьшение переходных субпопуляций В-клеток с увеличением тяжести заболевания требует дальнейших исследований. Подтвержденная роль TNF- α , IFN- γ и IL-6 в развитии цитокинового шторма является важным наблюдением. Высокие уровни этих цитокинов у пациентов

с тяжелым COVID-19 подчеркивают необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на подавление чрезмерного воспаления.

Полученные данные могут быть использованы для разработки новых диагностических и прогностических маркеров, а также для создания эффективных методов иммунотерапии, направленных на коррекцию нарушений иммунной системы и предотвращение развития тяжелых осложнений. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на детальном изучении механизмов взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а также на поиске новых терапевтических мишеней.

Литература

1. Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома / Н.Б. Пилькевич, В.А. Марковская, О.В. Яворская и др. // Медицина. 2024. Т. 12, № 3. С. 103–117. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117.
2. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д.В. Горенков, Л.М. Хантиминова, В.А. Шевцов и др. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20, № 1. С. 6–20. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
3. Иванис В.А., Попов А.Ф., Краскина В.А. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. № 2 (92). С. 54–59. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-54-59.
4. Клеточные и гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета / А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 4. С. 751–764. DOI: 10.17816/brmma108136.
5. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9, № 2 (33). С. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
6. Мамедов М.К. Врожденный иммунитет: современная концепция // Биомедицина (Баку). 2010. № 2. С. 3–9.
7. Массовый некроз нейтрофилов в мазке периферической крови человека как неблагоприятный прогностический фактор исхода вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2 / Н.С. Золотухина, С.М. Мирошниченко, А.И. Субботовская, М.И. Воевода // Клиническая и экспериментальная морфология. 2025. Т. 14, № 1. С. 37–45. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.
8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина и др. // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 2 (52). С. 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
9. Роль нейтрофилов в патогенезе COVID-19 (обзор литературы) / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, Н.И. Мукуляк, Д.И. Журавлёв // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 1 (69). С. 178–193. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-1-18.
10. Система интерферона при COVID-19 / А.Н. Наровлянский, Ф.И. Ершов, А.В. Санин, А.В. Прохин // Иммунология. 2022. Т. 43, № 3. С. 245–254. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254.
11. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440.
12. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор) / А.Ю. Анисенкова, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота и др. // Профилактическая и клиническая медицина. 2021. № 1. С. 89–95. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.
13. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов и др. // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
14. Шумлей Й., Есиюки К., Кусуки Н. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9, № 4 (35). С. 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
15. Antonioli L., Fornai M., Pellegrini C., Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17(6), pp. 672–674. DOI: 10.1038/s41423-020-0450-7.
16. Ashhurst A.S., Johansen M.D., Maxwell J.W.C. et al. Mucosal TLR2-activating protein-based vaccination induces potent pulmonary immunity and protection against SARS-CoV-2 in mice. *Nat. Commun.*, 2022, vol. 13(1), 6972. DOI: 10.1038/s41467-022-34297-3.

17. Barnova M., Bobcakova A., Urdova V. et al. Inhibitory immune checkpoint molecules and exhaustion of T cells in COVID-19. *Physiol. Res.*, 2021, vol. 70(s2), pp. S227–S247. DOI: 10.33549/physiolres.934757.
18. Barrett D. IL-6 Blockade in Cytokine Storm Syndromes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2024, vol. 1448, pp. 565–572. DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9_37.
19. Blot M., Bour J.B., Quenot J.P. et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome [published correction appears in *J. Transl. Med.* 2021 Mar 8;19(1):100. DOI: 10.1186/s12967-021-02746-0.]. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18(1), 457. DOI: 10.1186/s12967-020-02646-9.
20. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 2021, vol. 27(5), pp. 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
21. Cai G., Du M., Bossé Y. et al. SARS-CoV-2 Impairs Dendritic Cells and Regulates DC-SIGN Gene Expression in Tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22(17), 9228. DOI: 10.3390/ijms22179228.
22. Carsetti R., Zaffina S., Piano Mortari E. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300.
23. Castanier C., Zemirli N., Portier A. et al. MAVS ubiquitination by the E3 ligase TRIM25 and degradation by the proteasome is involved in type I interferon production after activation of the antiviral RIG-I-like receptors. *BMC Biol.*, 2012, vol. 10, 44. DOI: 10.1186/1741-7007-10-44.
24. Cheng J., Wang H., Li C. et al. Characteristics of cytokines/chemokines associated with disease severity and adverse prognosis in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1464545.
25. Cong B., Dong X., Yang Z. et al. Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals Slamf9 macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution. *Cell Discov.*, 2024, vol. 10(1), 104. DOI: 10.1038/s41421-024-00734-4.
26. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29(10), pp. 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.
27. Delaunay C., Pollastri S., Thépaut M. et al. Unprecedented selectivity for homologous lectin targets: differential targeting of the viral receptors L-SIGN and DC-SIGN. *Chem. Sci.*, 2024, Published online Aug. 27. DOI: 10.1039/d4sc02980a.
28. D'Rozario R., Raychaudhuri D., Bandopadhyay P. et al. Circulating Interleukin-8 Dynamics Parallels Disease Course and Is Linked to Clinical Outcomes in Severe COVID-19. *Viruses.*, 2023, vol. 15(2), 549. DOI: 10.3390/v15020549.
29. Falck-Jones S., Österberg B., Smed-Sörensen A. Respiratory and systemic monocytes, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: Implications for disease severity. *J. Intern. Med.*, 2023, vol. 293(2), pp. 130–143. DOI: 10.1111/joim.13559.
30. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin. North. Am.*, 2008, vol. 55(3), pp. 647–668. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.02.009.
31. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M. et al. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53(10), e2350433. DOI: 10.1002/eji.202350433.
32. Galeano Reyes S.A., Dhimes Tejeda P., Steen B. et al. Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19. *Acta Cytol.*, 2022, vol. 66(6), pp. 532–541. DOI: 10.1159/000525339.
33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A. et al. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.*, 2021, vol. 14(2), pp. 305–316. DOI: 10.1038/s41385-020-00359-2.
34. Ge J. The COVID-19 pandemic in China: from dynamic zero-COVID to current policy. COVID-19-Pandemie in China: von der dynamischen Null-COVID- zur heutigen Politik. *Herz.*, 2023, vol. 48(3), pp. 226–228. DOI: 10.1007/s00059-023-05183-5.
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6588–6599. DOI: 10.1172/JCI1141054.
36. Gunasena M., Alles M., Wijewantha Y. et al. Synergy Between NK Cells and Monocytes in Potentiating Cardiovascular Disease Risk in Severe COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2024, vol. 44(10), pp. e243–e261. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321085.
37. Gupta G., Shareef I., Tomar S. et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. *Natl. Acad. Sci. Lett.*, 2022, vol. 45(4), pp. 363–369. DOI: 10.1007/s40009-022-01123-9.
38. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(3), 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.

39. Gutierrez-Chavez C., Aperigue-Lira S., Ortiz-Saavedra B., Paz I. Chemokine receptors in COVID-19 infection. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2024, vol. 388, pp. 53–94. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2024.05.002.
40. Hammer Q., Cuapio A., Bister J. et al. NK cells in COVID-19-from disease to vaccination. *J. Leukoc. Biol.*, 2023, vol. 114(5), pp. 507–512. DOI: 10.1093/jleuko/qiad031.
41. Hasan M.Z., Islam S., Matsumoto K., Kawai T. SARS-CoV-2 infection initiates interleukin-17-enriched transcriptional response in different cells from multiple organs. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16814. DOI: 10.1038/s41598-021-96110-3. Published 2021 Aug 19.
42. Hasan M.Z., Claus M., Krüger N. et al. SARS-CoV-2 infection induces adaptive NK cell responses by spike protein-mediated induction of HLA-E expression. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2024, vol. 13(1), 2361019. DOI: 10.1080/22221751.2024.2361019.
43. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 2022, vol. 30(3), pp. 789–798. DOI: 10.1007/s10787-022-00992-2.
44. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y. et al. Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2022, vol. 70(4), 103348. DOI: 10.1016/j.retram.2022.103348.
45. Hernández-Blanco C., Al-Akioui-Sanz K., Herrera L. et al. The phase I RELEASE clinical trial to evaluate the safety of NK cells in COVID-19. *iScience*, 2024, vol. 28(2), 111698. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111698.
46. Herrera L., Martin-Inaraja M., Santos S. et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology*, 2022, vol. 165(2), pp. 234–249. DOI: 10.1111/imm.13432.
47. Holmes E.C. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annu. Rev. Virol.*, 2024, vol. 11(1), pp. 21–42. DOI: 10.1146/annurev-virology-093022-013037.
48. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat. Rev. Microbiol.* 2022 May;20(5):315. DOI: 10.1038/s41579-022-00711-2.]. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19(3), pp. 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
49. Isazadeh A., Heris J.A., Shahabi P. et al. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2. *Life Sci.*, 2023, vol. 329, 121940. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121940.
50. Jalloh S., Olejnik J., Berrigan J. et al. CD169-mediated restrictive SARS-CoV-2 infection of macrophages induces pro-inflammatory responses. *PLoS. Pathog.*, 2022, vol. 18(10), e1010479. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010479.
51. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J. Hosp. Infect.* 2020 Jun 17:S0195-6701(20)30285-1. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.001.]. *J. Hosp. Infect.*, 2020, vol. 104(3), pp. 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
52. Kared H., Redd A.D., Bloch E.M. et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J. Clin. Invest.*, 2021, vol. 131(5), e145476. DOI: 10.1172/JCI145476.
53. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J. Transl. Med.*, 2022, vol. 20(1), 542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
54. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.*, 2021, vol. 184(1), pp. 149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
55. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93(5), pp. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826.
56. La Sala L., Gandini S., Bruno A. et al. SARS-CoV-2 Immunization Orchestrates the Amplification of IFN γ -Producing T Cell and NK Cell Persistence. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, 798813. DOI: 10.3389/fimmu.2022.798813.
57. Lee J., Ahn G.-W., Choi J.-Y. et al. Role of lymphoid lineage cells aberrantly expressing alarmins S100A8/A9 in determining the severity of COVID-19. *Genomics & Informatics.*, 2022, vol. 20(2), e17. DOI: 10.5808/gi.22006.
58. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*, 2024, vol. 57(4), pp. 752–771. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.002.
59. Margaroli C., Fram T., Sharma N.S. et al. Interferon-dependent signaling is critical for viral clearance in airway neutrophils. *JCI Insight*, 2023, vol. 8(10), e167042. Published 2023 May 22. DOI: 10.1172/jci.insight.167042.
60. Matic S., Popovic S., Djurdjevic P. et al. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PLoS One*, 2020, vol. 15(12), e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097.
61. Mazaleuskaya L., Veltrop R., Ikpeze N. et al. Protective role of Toll-like Receptor 3-induced type I interferon in murine coronavirus infection of macrophages. *Viruses*, 2012, vol. 4(5), pp. 901–923. DOI: 10.3390/v4050901.
62. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jul;20(7):448. DOI:

10.1038/s41577-020-0353-y]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20(6), pp. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.

63. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A. et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur. J. Immunol.*, 2020, vol. 50(12), pp. 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.

64. Oja A.E., van Lier R.A.W., Hombrink P. Two sides of the same coin: Protective versus pathogenic CD4 resident memory T cells. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7(70), eabf9393. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9393.

65. Panda R., Castanheira F.V., Schlechte J.M. et al. A functionally distinct neutrophil landscape in severe COVID-19 reveals opportunities for adjunctive therapies. *JCI Insight*, 2022, vol. 7(2), e152291. DOI: 10.1172/jci.insight.152291.

66. Papageorgiou D., Gogos C., Akinosoglou K. Macrophage Activation Syndrome in Viral Sepsis. *Viruses*, 2024, vol. 16(7), 1004. DOI: 10.3390/v16071004.

67. Paranga T.G., Mitu I., Pavel-Tanasa M. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(21), 11411. DOI: 10.3390/ijms252111411.

68. Payen D., Cravat M., Maadadi H. et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 580250. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580250.

69. Peng J., Qi D., Yuan G. et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34(10), e23475. DOI: 10.1002/jcla.23475.

70. Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis [published correction appears in *Clin. Microbiol. Rev.* 2021 Dec 15;34(4):e0016321. DOI: 10.1128/CMR.00163-21.]. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, vol. 34(3), e00299-20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20.

71. Salvi V., Nguyen H.O., Sozio F. et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI Insight*, 2021, vol. 6(18), e150542. DOI: 10.1172/jci.insight.150542.

72. Sanchez David R.Y., Combredet C., Najburg V. et al. LGP2 binds to PACT to regulate RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses. *Sci. Signal.*, 2019, vol. 12(601), eaar3993. DOI: 10.1126/scisignal.aar3993 Published 2019 Oct 1.

73. Sato K., Kawakami K. PAMPs and Host Immune Response in Cryptococcal Infection. *Med. Mycol. J.*, 2022, vol. 63(4), pp. 133–138. DOI: 10.3314/mmj.22.005.

74. Sattler A., Angermair S., Stockmann H. et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6477–6489. DOI: 10.1172/JCI140965.

75. Sattler A., Gamradt S., Proß V. et al. CD3 downregulation identifies high-avidity, multipotent SARS-CoV-2 vaccine- and recall antigen-specific Th cells with distinct metabolism. *JCI Insight*, 2024, vol. 9(4), e166833. DOI: 10.1172/jci.insight.166833.

76. Schifanella L., Anderson J., Wieking G. et al. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 227(11), pp. 1245–1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.

77. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, vol. 184(7), pp. 1671–1692. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029.

78. Sepahi A., Salinas I. The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Mol Immunol.*, 2016, vol. 69, pp. 131–138. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.008.

79. Sharma A., Kontodimas K., Bosmann M. The MAVS Immune Recognition Pathway in Viral Infection and Sepsis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2021, vol. 35(16), pp. 1376–1392. DOI: 10.1089/ars.2021.0167.

80. Sosa-Hernández V.A., Torres-Ruiz J., Cervantes-Díaz R. et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 611004. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611004.

81. Soyyiğit Ş., Öksüzler Çimşir D., Öncül A. et al. Analysis of peripheral lymphocyte subsets and T-cell exhaustion in SARS-CoV-2 Infection. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda periferik lenfosit alt gruplarının ve T hücre yorgunluğunun değerlendirilmesi. *Tuberk. Toraks.*, 2024, vol. 72(2), pp. 152–166. DOI: 10.5578/tt.202402929.

82. Su H.C., Jing H., Zhang Y. Members of the COVID Human Genetic Effort, Casanova J.L. Interfering with Interferons: A Critical Mechanism for Critical COVID-19 Pneumonia. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 41, pp. 561–585. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835.

83. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 507, pp. 174–180. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024.

84. Takahashi T., Nakano Y., Onomoto K. et al. Virus Sensor RIG-I Represses RNA Interference by Interacting with TRBP through LGP2 in Mammalian Cells. *Genes (Basel)*, 2018, vol. 9(10), 511. DOI: 10.3390/genes9100511.

85. Tripathy A.S., Wagh P., Akolkar K. et al. Association of inhibitory NKG2A and activating NKG2D natural killer cell receptor genes with resistance to SARS-CoV-2 infection in a western Indian population. *Arch. Virol.*, 2023, vol. 168(9), 237. DOI: 10.1007/s00705-023-05861-z.
86. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad. Med. J.*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
87. van der Mescht M.A., de Beer Z., Steel H.C. et al. Aberrant innate immune profile associated with COVID-19 mortality in Pretoria, South Africa. *Clinical Immunology*, 2024, vol. 266, 110323. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110323.
88. Van der Sluis R.M., Holm C.K., Jakobsen M.R. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell. Rep.*, 2022, vol. 40(4), 111148. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111148.
89. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(16), pp. 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
90. Villalobos-Gómez F.D.R., Palacios-Marmolejo A., Salinas-Gutiérrez R., Lagunes-Servín H.E. Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19 [Innate immune response to interferon gamma in severe Covid-19 positive patients]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.*, 2025, vol. 63(2), e6353. DOI: 10.5281/zenodo.14617070.
91. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 606489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.606489.
92. Wang J.G., Zhong Z.J., Mo Y.F. et al. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1146–1157. DOI: 10.26355/eurev20210124685.
93. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5(48), eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
94. Wigerblad G., Warner S.A., Ramos-Benitez M.J. et al. Spleen tyrosine kinase inhibition restores myeloid homeostasis in COVID-19. *Science Advances*, 2023, vol. 9(1), eade8272. DOI: 10.1126/sciadv.ade8272.
95. Wu T.T., Travaglini K.J., Rustagi A. et al. Interstitial macrophages are a focus of viral takeover and inflammation in COVID-19 initiation in human lung. *J. Exp. Med.*, 2024, vol. 221(6), e20232192. DOI: 10.1084/jem.20232192.
96. Yang Q., Song W., Reheman H. et al. PANoptosis, an indicator of COVID-19 severity and outcomes. *Brief. Bioinform.*, 2024, vol. 25(3), bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.
97. Yip C.Y.C., Yap E.S., De Mel S. et al. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190(1), pp. 33–36. DOI: 10.1111/bjh.16847.
98. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future. Virol.*, 2023. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.
99. Zhao X.N., You Y., Cui X.M. et al. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, vol. 6(1), 342. DOI: 10.1038/s41392-021-00753-7.
100. Zhou Y.Z., Teng X.B., Han M.F. et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1097–1100. DOI: 10.26355/eurev20210124680.
101. Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A. et al. Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, 627548. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627548.

МИХАЙЛОВ АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (mao1991@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>).

ПЛЕХОВА НАТАЛЬЯ ГЕННАДЬЕВНА – доктор биологических наук, заведующая междисциплинарным научно-исследовательским центром, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (pl_nat@hotmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>).

ТОРОПКОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА – врач-гастроэнтеролог, Краевая клиническая больница № 2, Россия, Владивосток (nedovesova73@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5204-809X>).

СОКОТУН СВЕТАНА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (sokotun.s@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>).

БЕЛЕВИЧ ИВАН ОЛЕГОВИЧ – ассистент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (belevich_1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9480-2199>).

Aleksandr O. MIKHAILOV, Natalya G. PLEKHOVA, Lyudmila A. TOROPKOVA,
Svetlana A. SOKOTUN, Ivan O. BELEVICH

THE ROLE OF INNATE IMMUNE CELLS IN THE PATHOGENESIS OF CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-CoV-2

Key words: SARS-CoV-2, COVID –19, cellular immunity, innate immunity.

This article, based on a literature review, presents current data on the role of innate immunity cells in the pathogenesis of coronavirus infection. The relationship between activation of various innate immune cells and the severity of COVID-19 is investigated. In particular, the role of neutrophils, lymphocytes, dendritic cells, NK cells and cells expressing HLA-DR in COVID-19 is considered. The review places emphasis on complex interaction between these cells in forming an effective immune response against SARS-CoV-2, as well as their contribution to inflammatory processes that can lead to severe course of the disease. Further research is needed to fully elucidate the mechanisms by which these cells contribute to both protection and pathology development in COVID-19, which will be crucial for the development of effective therapeutic strategies. This awareness will contribute to a better understanding of the immune response to SARS-CoV-2 infection and development of targeted therapies. The review also discusses the potential of modulating the innate immune response to improve clinical outcomes in patients with COVID-19. Finally, the article identifies areas where further research is needed to fully understand the complex interrelationship of innate immune cells in the context of SARS-CoV-2 infection.

References

1. Pil'kevich N.B., Markovskaya V.A., Yavorskaya O.V. et al. *Biokhimicheskie i immunologicheskie aspekty patofiziologii ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Biochemical and immunological aspects of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome]. *Meditcina*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 103–117. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117.
2. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A. et al. *Vspyskka novogo infektsionnogo zabolovaniya COVID-19: β-koronavirusy kak ugroza global'nomu zdoravookhraneniyu* [Outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global health]. *BIOperaty. Profilaktika, diagnostika, lecheni*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 6–20. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
3. Ivanis V.A., Popov A.F., Kraskina V.A. *Analiz letal'nykh iskhodov ot COVID-19 v Primorskom krae* [Analysis of fatal outcomes from COVID-19 in Primorsky Krai]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2023, no. 2 (92), pp. 54–59. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-54-59.
4. Moskalev A.V., Gumilevskii B.Yu., Apchel V.Ya., Tsygan V.N. *Kletochnye i gumoral'nye faktory vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta* [Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 751–764. DOI: 10.17816/bmma108136.
5. Malinnikova E.Yu. *Novaya koronavirusnaya infektsiya. Segodnyashnii vzglyad na pandemiyu XXI veka* [New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the 21st century]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 2(33), pp. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
6. Mamedov M.K. *Vrozhdennyi immunitet: sovremennaya kontseptsiya* [Innate immunity: a modern concept]. *Biomeditsina (Baku)*, 2010, no. 2, pp. 3–9.
7. Zolotukhina N.S., Miroshnichenko S.M., Subbotovskaya A.I., Voevoda M.I. *Massovy nekroz neutrofilov v mazke perifericheskoi krovi cheloveka kak neblagopriyatnyi prognosticheskii faktor iskhoda virusnykh infektsii na primere SARS-CoV-2* [Massive necrosis of neutrophils in a human peripheral blood smear as an unfavorable prognostic factor for the outcome of viral infections using SARS-CoV-2 as an example]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2025, vol. 14, no. 1, pp. 37–45. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.
8. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty* [New coronavirus infection (COVID-19): clinical and

epidemiological aspects]. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*, 2020, vol. 10, no. 2(52), pp. 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.

9. Ashchina L.A., Baranova N.I., Mikulyak N.I., Zhuravlev D.I. *Rol' neutrofilov v patogeneze COVID-19 (obzor literatury)* [The role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 (literature review)]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*, 2024, no. 1(69), pp. 178–193. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-1-18.

10. Narovlyanskii A.N., Ershov F.I., Sanin A.V., Pronin A.V. *Sistema interferona pri COVID-19* [Interferon system in COVID-19]. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 245–254. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254.

11. Smirnov V.S., Totolyan A.A. *Vrozhdennyi immunitet pri koronavirusnoi infektsii* [Innate immunity in coronavirus infection]. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440.

12. Anisenkova A.Yu., Vologzhanin D.A., Golota A.S. et al. *Tsitokinovyi shtorm pri COVID-19 (nauchnyi obzor)* [Cytokine storm in COVID-19 (scientific review)]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2021, no. 1, pp. 89–95. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.

13. Arsent'eva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K. et al. *Tsitokiny v plazme krovi bol'nykh COVID-19 v ostroi faze zabolevaniya i faze polnogo vyzdorovleniya* [Cytokines in the blood plasma of patients with COVID-19 in the acute phase of the disease and the phase of complete recovery]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 311–326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.

14. Shumpei I., Esiyuki K., Kusuki N. *Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i "tsitokinovyi shtorm". Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa* [New coronavirus disease (COVID-19) and "cytokine storm". Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 4 (35), pp. 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

15. Antoniolli L., Fornai M., Pellegrini C., Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17(6), pp. 672–674. DOI: 10.1038/s41423-020-0450-7.

16. Ashhurst A.S., Johansen M.D., Maxwell J.W.C. et al. Mucosal TLR2-activating protein-based vaccination induces potent pulmonary immunity and protection against SARS-CoV-2 in mice. *Nat. Commun.*, 2022, vol. 13(1), 6972. DOI: 10.1038/s41467-022-34297-3.

17. Barnova M., Bobcakova A., Urdova V. et al. Inhibitory immune checkpoint molecules and exhaustion of T cells in COVID-19. *Physiol. Res.*, 2021, vol. 70(s2), pp. S227–S247. DOI: 10.33549/physiolres.934757.

18. Barrett D. IL-6 Blockade in Cytokine Storm Syndromes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2024, vol. 1448, pp. 565–572. DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9_37.

19. Blot M., Bour J.B., Quenot J.P. et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome [published correction appears in *J. Transl. Med.* 2021 Mar 8;19(1):100. DOI: 10.1186/s12967-021-02746-0.]. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18(1), 457. DOI: 10.1186/s12967-020-02646-9.

20. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 2021, vol. 27(5), pp. 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.

21. Cai G., Du M., Bossé Y. et al. SARS-CoV-2 Impairs Dendritic Cells and Regulates DC-SIGN Gene Expression in Tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22(17), 9228. DOI: 10.3390/ijms22179228.

22. Carsetti R., Zaffina S., Piano Mortari E. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300.

23. Castanier C., Zemirli N., Portier A. et al. MAVS ubiquitination by the E3 ligase TRIM25 and degradation by the proteasome is involved in type I interferon production after activation of the antiviral RIG-I-like receptors. *BMC Biol.*, 2012, vol. 10, 44. DOI: 10.1186/1741-7007-10-44.

24. Cheng J., Wang H., Li C. et al. Characteristics of cytokines/chemokines associated with disease severity and adverse prognosis in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1464545.

25. Cong B., Dong X., Yang Z. et al. Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals Slamf9 macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution. *Cell Discov.*, 2024, vol. 10(1), 104. DOI: 10.1038/s41421-024-00734-4.

26. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29(10), pp. 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.

27. Delaunay C., Pollastri S., Thépaut M. et al. Unprecedented selectivity for homologous lectin targets: differential targeting of the viral receptors L-SIGN and DC-SIGN. *Chem. Sci.*, 2024, Published online Aug. 27. DOI: 10.1039/d4sc02980a.

28. D'Rozario R., Raychaudhuri D., Bandopadhyay P. et al. Circulating Interleukin-8 Dynamics Parallels Disease Course and Is Linked to Clinical Outcomes in Severe COVID-19. *Viruses.*, 2023, vol. 15(2), 549. DOI: 10.3390/v15020549.

29. Falck-Jones S., Österberg B., Smed-Sörensen A. Respiratory and systemic monocytes, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: Implications for disease severity. *J. Intern. Med.*, 2023, vol. 293(2), pp. 130–143. DOI: 10.1111/joim.13559.
30. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin. North. Am.*, 2008, vol. 55(3), pp. 647–668. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.02.009.
31. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M. et al. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53(10), e2350433. DOI: 10.1002/eji.202350433.
32. Galeano Reyes S.A., Dhimes Tejeda P., Steen B. et al. Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19. *Acta Cytol.*, 2022, vol. 66(6), pp. 532–541. DOI: 10.1159/000525339.
33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A. et al. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.*, 2021, vol. 14(2), pp. 305–316. DOI: 10.1038/s41385-020-00359-2.
34. Ge J. The COVID-19 pandemic in China: from dynamic zero-COVID to current policy. COVID-19-Pandemie in China: von der dynamischen Null-COVID- zur heutigen Politik. *Herz.*, 2023, vol. 48(3), pp. 226–228. DOI: 10.1007/s00059-023-05183-5.
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6588–6599. DOI: 10.1172/JCI141054.
36. Gunasena M., Alles M., Wijewantha Y. et al. Synergy Between NK Cells and Monocytes in Potentiating Cardiovascular Disease Risk in Severe COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2024, vol. 44(10), pp. e243–e261. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321085.
37. Gupta G., Shareef I., Tomar S. et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. *Natl. Acad. Sci. Lett.*, 2022, vol. 45(4), pp. 363–369. DOI: 10.1007/s40009-022-01123-9.
38. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(3), 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.
39. Gutierrez-Chavez C., Apperigue-Lira S., Ortiz-Saavedra B., Paz I. Chemokine receptors in COVID-19 infection. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2024, vol. 388, pp. 53–94. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2024.05.002.
40. Hammer Q., Cuapio A., Bister J. et al. NK cells in COVID-19-from disease to vaccination. *J. Leukoc. Biol.*, 2023, vol. 114(5), pp. 507–512. DOI: 10.1093/jleuko/qiad031.
41. Hasan M.Z., Islam S., Matsumoto K., Kawai T. SARS-CoV-2 infection initiates interleukin-17-enriched transcriptional response in different cells from multiple organs. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16814. DOI: 10.1038/s41598-021-96110-3. Published 2021 Aug 19.
42. Hasan M.Z., Claus M., Krüger N. et al. SARS-CoV-2 infection induces adaptive NK cell responses by spike protein-mediated induction of HLA-E expression. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2024, vol. 13(1), 2361019. DOI: 10.1080/22221751.2024.2361019.
43. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 2022, vol. 30(3), pp. 789–798. DOI: 10.1007/s10787-022-00992-2.
44. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y. et al. Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2022, vol. 70(4), 103348. DOI: 10.1016/j.retram.2022.103348.
45. Hernández-Blanco C., Al-Akioui-Sanz K., Herrera L. et al. The phase I RELEASE clinical trial to evaluate the safety of NK cells in COVID-19. *iScience*, 2024, vol. 28(2), 111698. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111698.
46. Herrera L., Martin-Inaraja M., Santos S. et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology*, 2022, vol. 165(2), pp. 234–249. DOI: 10.1111/imm.13432.
47. Holmes E.C. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annu. Rev. Virol.*, 2024, vol. 11(1), pp. 21–42. DOI: 10.1146/annurev-virology-093022-013037.
48. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat. Rev. Microbiol.* 2022 May;20(5):315. DOI: 10.1038/s41579-022-00711-2.]. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19(3), pp. 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
49. Isazadeh A., Heris J.A., Shahabi P. et al. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2. *Life Sci.*, 2023, vol. 329, 121940. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121940.
50. Jalloh S., Olejnik J., Berrigan J. et al. CD169-mediated restrictive SARS-CoV-2 infection of macrophages induces pro-inflammatory responses. *PLoS. Pathog.*, 2022, vol. 18(10), e1010479. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010479.
51. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J. Hosp. Infect.* 2020 Jun 17:S0195-6701(20)30285-1. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.001.]. *J. Hosp. Infect.*, 2020, vol. 104(3), pp. 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
52. Kared H., Redd A.D., Bloch E.M. et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J. Clin. Invest.*, 2021, vol. 131(5), e145476. DOI: 10.1172/JCI145476.

53. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J. Transl. Med.*, 2022, vol. 20(1), 542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
54. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.*, 2021, vol. 184(1), pp. 149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
55. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93(5), pp. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826.
56. La Sala L., Gandini S., Bruno A. et al. SARS-CoV-2 Immunization Orchestrates the Amplification of IFN γ -Producing T Cell and NK Cell Persistence. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, 798813. DOI: 10.3389/fimmu.2022.798813.
57. Lee J., Ahn G.-W., Choi J.-Y. et al. Role of lymphoid lineage cells aberrantly expressing alarmins S100A8/A9 in determining the severity of COVID-19. *Genomics & Informatics.*, 2022, vol. 20(2), e17. DOI: 10.5808/gi.22006.
58. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*, 2024, vol. 57(4), pp. 752–771. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.002.
59. Margaroli C., Fram T., Sharma N.S. et al. Interferon-dependent signaling is critical for viral clearance in airway neutrophils. *JCI Insight*, 2023, vol. 8(10), e167042. Published 2023 May 22. DOI: 10.1172/jci.insight.167042.
60. Matic S., Popovic S., Djurdjevic P. et al. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PLoS One*, 2020, vol. 15(12), e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097.
61. Mazaleuskaya L., Veltrop R., Ikpeze N. et al. Protective role of Toll-like Receptor 3-induced type I interferon in murine coronavirus infection of macrophages. *Viruses*, 2012, vol. 4(5), pp. 901–923. DOI: 10.3390/v4050901.
62. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jul;20(7):448. DOI: 10.1038/s41577-020-0353-y]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20(6), pp. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
63. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A. et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur. J. Immunol.*, 2020, vol. 50(12), pp. 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.
64. Oja A.E., van Lier R.A.W., Hombrink P. Two sides of the same coin: Protective versus pathogenic CD4 resident memory T cells. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7(70), eabf9393. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9393.
65. Panda R., Castanheira F.V., Schlechte J.M. et al. A functionally distinct neutrophil landscape in severe COVID-19 reveals opportunities for adjunctive therapies. *JCI Insight*, 2022, vol. 7(2), e152291. DOI: 10.1172/jci.insight.152291.
66. Papageorgiou D., Gogos C., Akinosoglou K. Macrophage Activation Syndrome in Viral Sepsis. *Viruses*, 2024, vol. 16(7), 1004. DOI: 10.3390/v16071004.
67. Paranga T.G., Muta I., Pavel-Tanasa M. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(21), 11411. DOI: 10.3390/ijms252111411.
68. Payen D., Cravat M., Maadadi H. et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 580250. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580250.
69. Peng J., Qi D., Yuan G. et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34(10), e23475. DOI: 10.1002/jcla.23475.
70. Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis [published correction appears in *Clin. Microbiol. Rev.* 2021 Dec 15;34(4):e0016321. DOI: 10.1128/CMR.00163-21.]. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, vol. 34(3), e00299-20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20.
71. Salvi V., Nguyen H.O., Sozio F. et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI Insight*, 2021, vol. 6(18), e150542. DOI: 10.1172/jci.insight.150542.
72. Sanchez David R.Y., Combredet C., Najburg V. et al. LGP2 binds to PACT to regulate RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses. *Sci. Signal.*, 2019, vol. 12(601), eaar3993. DOI: 10.1126/scisignal.aar3993 Published 2019 Oct 1.
73. Sato K., Kawakami K. PAMPs and Host Immune Response in Cryptococcal Infection. *Med. Mycol. J.*, 2022, vol. 63(4), pp. 133–138. DOI: 10.3314/mmj.22.005.
74. Sattler A., Angermair S., Stockmann H. et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6477–6489. DOI: 10.1172/JCI140965.
75. Sattler A., Gamradt S., Proß V. et al. CD3 downregulation identifies high-avidity, multipotent SARS-CoV-2 vaccine- and recall antigen-specific Th cells with distinct metabolism. *JCI Insight*, 2024, vol. 9(4), e166833. DOI: 10.1172/jci.insight.166833.

76. Schifanella L., Anderson J., Wieking G. et al. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 227(11), pp. 1245–1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.
77. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, vol. 184(7), pp. 1671–1692. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029.
78. Sepahi A., Salinas I. The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Mol Immunol.*, 2016, vol. 69, pp. 131–138. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.008.
79. Sharma A., Kontodimas K., Bosmann M. The MAVS Immune Recognition Pathway in Viral Infection and Sepsis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2021, vol. 35(16), pp. 1376–1392. DOI: 10.1089/ars.2021.0167.
80. Sosa-Hernández V.A., Torres-Ruiz J., Cervantes-Díaz R. et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 611004. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611004.
81. Soyyiğit Ş., Öksüzler Çimşir D., Öncül A. et al. Analysis of peripheral lymphocyte subsets and T-cell exhaustion in SARS-CoV-2 Infection. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda periferik lenfosit alt gruplarının ve T hücre yorgunluğunun değerlendirilmesi. *Tuberk. Toraks.*, 2024, vol. 72(2), pp. 152–166. DOI: 10.5578/tt.202402929.
82. Su H.C., Jing H., Zhang Y. Members of the COVID Human Genetic Effort, Casanova J.L. Interfering with Interferons: A Critical Mechanism for Critical COVID-19 Pneumonia. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 41, pp. 561–585. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835.
83. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 507, pp. 174–180. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024.
84. Takahashi T., Nakano Y., Onomoto K. et al. Virus Sensor RIG-I Represses RNA Interference by Interacting with TRBP through LGP2 in Mammalian Cells. *Genes (Basel)*, 2018, vol. 9(10), 511. DOI: 10.3390/genes9100511.
85. Tripathy A.S., Wagh P., Akolkar K. et al. Association of inhibitory NKG2A and activating NKG2D natural killer cell receptor genes with resistance to SARS-CoV-2 infection in a western Indian population. *Arch. Virol.*, 2023, vol. 168(9), 237. DOI: 10.1007/s00705-023-05861-z.
86. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad. Med. J.*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
87. van der Mescht M.A., de Beer Z., Steel H.C. et al. Aberrant innate immune profile associated with COVID-19 mortality in Pretoria, South Africa. *Clinical Immunology*, 2024, vol. 266, 110323. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110323.
88. Van der Sluis R.M., Holm C.K., Jakobsen M.R. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell. Rep.*, 2022, vol. 40(4), 111148. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111148.
89. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(16), pp. 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
90. Villalobos-Gómez F.D.R., Palacios-Marmolejo A., Salinas-Gutiérrez R., Lagunes-Servín H.E. Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19 [Innate immune response to interferon gamma in severe Covid-19 positive patients]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.*, 2025, vol. 63(2), e6353. DOI: 10.5281/zenodo.14617070.
91. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 606489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.606489.
92. Wang J.G., Zhong Z.J., Mo Y.F. et al. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1146–1157. DOI: 10.26355/eurev.20210124685.
93. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5(48), eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
94. Wigerblad G., Warner S.A., Ramos-Benitez M.J. et al. Spleen tyrosine kinase inhibition restores myeloid homeostasis in COVID-19. *Science Advances*, 2023, vol. 9(1), eade8272. DOI: 10.1126/sciadv.ade8272.
95. Wu T.T., Travaglini K.J., Rustagi A. et al. Interstitial macrophages are a focus of viral takeover and inflammation in COVID-19 initiation in human lung. *J. Exp. Med.*, 2024, vol. 221(6), e20232192. DOI: 10.1084/jem.20232192.
96. Yang Q., Song W., Reheman H. et al. PANoptosis, an indicator of COVID-19 severity and outcomes. *Brief. Bioinform.*, 2024, vol. 25(3), bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.
97. Yip C.Y.C., Yap E.S., De Mel S. et al. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190(1), pp. 33–36. DOI: 10.1111/bjh.16847.

98. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future. Virol.*, 2023. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.

99. Zhao X.N., You Y., Cui X.M. et al. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, vol. 6(1), 342. DOI: 10.1038/s41392-021-00753-7.

100. Zhou Y.Z., Teng X.B., Han M.F. et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1097–1100. DOI: 10.26355/eurrev20210124680.

101. Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A. et al. Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, 627548. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627548.

ALEKSANDR O. MIKHAILOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (mao1991@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>).

NATALYA G. PLEKHOVA – Doctor of Biological Sciences, Head of the Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (pl_nat@hotmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>).

LYUDMILA A. TOROPKOVA – Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Russia, Vladivostok (nedovesova73@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5204-809X>).

SVETLANA A. SOKOTUN – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (sokotun.s@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>).

IVAN O. BELEVICH – Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (belevich_1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9480-2199>).

Формат цитирования: Роль клеток врожденного иммунитета в патогенезе коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [Электронный ресурс] / А.О. Михайлов, Н.Г. Плехова, Л.А. Торопкова и др. // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 68–97. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-68-97.

Е.Е. НИКОЛАЕВ, Ф.В. ОРЛОВ, А.В. ГОЛЕНКОВ, А.А. ЛУГОВСКАЯ

**ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ
И ПСИХОЛОГО-ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ**

Ключевые слова: иностранные студенты-медики, профилактика, психолого-психиатрическая помощь, психическое здоровье, современные подходы.

Молодые люди, обучающиеся в университетах, сталкиваются с проблемами с психическим здоровьем чаще, чем их сверстники из общей популяции и население в целом. Среди них студенты-медики и иностранные студенты – это наиболее уязвимые категории обучающихся. Они по разным причинам недостаточно пользуются услугами службы охраны психического здоровья. Кроме того, методы оказания помощи, апробированные на отечественных студентах, не всегда оказываются эффективными для иностранных обучающихся в силу влияния ряда факторов, в том числе культурного. Представленный обзор посвящен анализу научной литературы по теме современных подходов к психолого-психиатрической помощи и профилактике нарушений психического здоровья у иностранных студентов-медиков. Проведено немало исследований состояния психического здоровья студентов-медиков и помощи им, небольшая часть работ затрагивает вопросы помощи иностранным студентам, и буквально единичные публикации рассматривают специфику профилактики и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам. Обнаружено, что существует ряд барьеров при обращении иностранных студентов-медиков за профессиональной помощью: стигматизация, недостаточная информированность о возможностях получения помощи, опасение влияния на учебный процесс, финансовые и языковые трудности и др. Для исправления ситуации важно работать над снижением уровня стигматизации сферы психического здоровья, повышать грамотность в данной области у студентов, расширять доступ к помощи, выстраивать психолого-психиатрические вмешательства на основе учета основных барьеров. Для эффективной психолого-психиатрической помощи важно расширять работу консультационных центров университетов, привлекать преподавателей и других студентов для выявления нарушений и контроля за их динамикой, активнее применять онлайн-вмешательства. Необходимо строить работу на принципах конфиденциальности и учета индивидуальных особенностей студентов, в том числе культурных различий. Для улучшения качества помощи студентам необходимы дальнейшие исследования по данной теме.

Введение. Молодые люди, обучающиеся в университетах, сталкиваются с проблемами с психическим здоровьем чаще, чем их сверстники из общей популяции. Учитывая актуальность данной проблемы, по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проведено международное исследование психического здоровья студентов (WMH-ICS). Обнаружено, что примерно у трети студентов (35%) очной формы присутствуют распространенные психические расстройства (депрессия, мания или гипомания, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, расстройство, связанные с употреблением алкоголя и других психоактивных веществ) [14].

При этом научные данные свидетельствуют о том, что студенты-медики сильнее подвержены риску проблем с психическим здоровьем, чем студенты других направлений подготовки и население в целом [7, 49, 70, 79]. Это связано с тем, что студенты-медики сталкиваются с напряжением и стрессом в ходе подготовки к учебным занятиям и экзаменам, большой нагрузкой в ходе клинических

практик, недостатком сна, финансовыми трудностями и чувством неопределенности в карьере [79]. Другой уязвимой группой студентов являются иностранные обучающиеся, нарушения психического здоровья у которых обнаруживаются чаще, чем у отечественных студентов и населения [12, 24, 69, 82, 83]. Данный факт объясняется влиянием аккультурационного стресса, связанного с культурными различиями в обществе страны обучения и родиной иностранного студента [71].

В связи с вышеизложенным университетам по всему миру правительствами стран ставятся задачи по повышению качества профилактики и доступности помощи в сфере психического здоровья [67]. Несмотря на предпринимаемые меры и определенные успехи в этой области, по-прежнему немалая доля студентов с проблемами с психическим здоровьем не получает специализированной помощи [29]. Так, было проведено немало исследований состояния психического здоровья студентов-медиков и помощи им, однако сравнительно небольшая часть работ затрагивает вопросы помощи иностранным студентам, и буквально единичные публикации рассматривают специфику профилактики и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам. Тем не менее по мере активизации глобализации в сфере образования тема психического здоровья иностранных студентов будет все чаще привлекать внимание исследователей по всему миру. Это связано с тем, что методы оказания помощи, апробированные на отечественных студентах, не всегда оказываются эффективными для иностранных обучающихся в силу влияния ряда факторов, в том числе культурного [23]. При этом уже сегодня исследователи приходят к выводу о том, что иностранные студенты не только являются уязвимой группой населения с серьезным риском проблем с психическим здоровьем, но и недостаточно пользуются услугами службы охраны психического здоровья по разным причинам [23].

Цель обзора – проведение анализа научной литературы по теме современных подходов к психолого-психиатрической помощи и профилактике нарушений психического здоровья у иностранных студентов-медиков.

Поиск материалов отечественных и зарубежных исследований осуществлялся в российской научной электронной библиотеке eLibrary.Ru и англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по ключевым словам и словосочетаниям (иностранные студенты-медики, психолого-психиатрическая помощь, профилактика, медицинские вмешательства) на русском и английском языках. Отобраны были исключительно релевантные публикации. Приоритет отдавался литературным источникам, опубликованным за последние пять лет.

Подходы к профилактике и психолого-психиатрической помощи студентам-медикам. Вопросы профилактики и психолого-психиатрической помощи студентам-медикам с нарушениями психического здоровья довольно широко представлены в научных публикациях, особенно в исследованиях последних 5–10 лет. Замечено, что студенты-медики нечасто обращаются за психолого-психиатрической помощью, несмотря на имеющиеся у них знания о возможностях получения и методах профессиональной помощи [81]. Так, в Канаде только 36% студентов-медиков с проблемами с психическим здоровьем обращаются за помощью. Отмечается, что среди будущих врачей уровень осознания необходимости получения профессиональной помощи выше у студенток с более тяжелой степенью депрессии и доверительными внутрисемейными отношениями [19].

Выделяется несколько причин низкой обращаемости студентов-медиков за помощью к специалистам в области психического здоровья. Одним из барьеров является недостаточная доступность услуг. Например, в Великобритании только 76% студентов-медиков знают о том, как получить помощь специалиста в области психического здоровья в своем университете [22]. Другая причина – дефицит знаний о психических расстройствах и стигматизация (осуждение). Так, более 50% студентов-медиков, соответствующих диагностическим критериям психических расстройств, не желают обращаться за профессиональной помощью из-за страха подвергнуться стигматизации [66]. Около 12% студентов-медиков считают, что обращение за психолого-психиатрической помощью является признаком слабости [48].

Помимо стигматизации препятствовать обращению за помощью студентами-медиками могут опасения о нарушении конфиденциальности и негативном влиянии на учебу или будущую карьеру, страх осуждения коллег, нехватка времени и стоимость услуг [21, 63]. Например, 50,3% студентов-медиков считают, что при поступлении в ординатуру их кандидатура может быть отклонена в случае разглашения информации о проблемах с психическим здоровьем, а 46,4% полагают, что пациенты скорее откажутся от лечащего врача, узнав, что он имел проблемы с психическим здоровьем в студенческие годы [48].

В связи с этим необходима разработка программ для студентов-медиков, направленных на повышение осведомленности в сфере психического здоровья, снижение стигматизации и улучшение доступа к профессиональной помощи [56]. В целях дестигматизации преподаватели могут не только выслушивать переживания студентов, но и сами делиться опытом преодоления трудностей в области психического здоровья [61, 63]. Также важно расширять психологообразовательную работу в рамках учебной программы, а именно давать студентам более широкое представление о психических расстройствах, их эпидемиологии, генетических, культурных, религиозных, психологических факторах их развития и течения, комплексных подходах к терапии. Причем данные компоненты важно включать в образовательную программу как можно раньше и использовать запоминающиеся способы подачи информации: обучающие видео, истории из жизни пациентов [63].

Профилактика нарушений психического здоровья у студентов-медиков на уровне университетов может включать три уровня: первичный (изменение структуры учебного процесса, психообразование), вторичный (скрининг среди студентов из групп риска, психопрофилактические мероприятия с включением обучения совладанию со стрессом, методам осознанности и релаксации, борьба со стигматизацией, участие преподавателей и других студентов в выявлении нарушений, внедрение программ наставничества и консультирования), третичный (проведение индивидуальных вмешательств психологами и психиатрами университетов) [30].

Также медицинские вузы могут помочь студентам-медикам улучшить состояние психического здоровья, устранив факторы его нарушения: среди студентов можно распространять электронные напоминания о важности гигиены сна, привлекать психологов к работе с имеющими финансовые трудности студентами [61], оценивать личностные качества студентов [66], формировать у них коммуникативные компетенции, стимулировать достаточную физическую активность [5]. Продемонстрирована эффективность форм первичной и вторичной профилактики проблем с психическим здоровьем у студентов-медиков – программа «Тайм-менеджмент» и «Стресс-менеджмент» [7].

Показано, что вмешательства, основанные на осознанности, способны улучшить психологическое состояние студентов-медиков [39], снизить уровень психологического стресса [27, 51, 73], причем не только в краткосрочной, но и долгосрочной перспективе [33], а также с некоторыми ограничениями – уменьшить уровень эмоционального выгорания [80].

По мере все более активного проникновения технологий в медицину и повседневную жизнь людей появляется возможность использования при оказании помощи студентам-медикам онлайн-вмешательств, зачастую выигрывающих у очных консультаций по доступности, анонимности, стоимости, экономии времени [48, 77]. Данный формат включает мероприятия по повышению грамотности в вопросах психического здоровья, сессии осознанности и медитации, онлайн когнитивно-поведенческая терапии, группы поддержки для студентов. Онлайн-вмешательства хорошо себя зарекомендовали в работе со стрессом, депрессией и эмоциональным выгоранием. Кроме этого, они могут быть нацелены на усиление индивидуальных протективных механизмов у студентов-медиков: самоэффективности, жизнестойкости, эмпатии, стратегий совладания и саморегуляции, осознанности и самосострадания [77]. Также особо важна поддержка студентов, имеющих академические задолженности и плохие учебные результаты, учитывая их повышенный суицидальный риск [78] и вероятность наличия проблем с психическим здоровьем [9].

Основные барьеры при обращении иностранных студентов за психолого-психиатрической помощью. Изучение современной научной литературы приводит к выводу, что выявленные трудности при профилактике и оказании профессиональной помощи относятся не только к студентам-медикам, но и иностранным студентам, не менее, а возможно, и более уязвимым перед нарушениями психического здоровья. Так, в Австралии 46% обращений в консультационные центры университетов связано с проблемами с психическим здоровьем у студентов. Причем мужчины и иностранные студенты реже пользуются данными услугами [31]. В США при сравнении состояния психического здоровья иностранных и местных студентов выявлено, что первым реже выставляются психиатрические диагнозы, несмотря на более высокие уровни депрессии и более частые попытки самоубийств [83]. Данные результаты могут свидетельствовать о низкой обращаемости иностранных студентов к специалистам в области психического здоровья.

Это подтверждается и результатами других исследований в разных странах мира. Так, иностранные студенты в США, особенно азиатского происхождения и мужского пола, реже получают помощь в сфере психического здоровья [59]. Например, 27% китайских иностранных студентов в США не осведомлены о доступности услуг в области психического здоровья в кампусе университета [32]. По российским данным, опыт посещения психиатра или психотерапевта имеют 12,13% российских и 8,3% иностранных студентов-медиков, причем последние реже (65,15%), чем российские студенты (89,5%), считают услуги по охране психического здоровья необходимыми. В Японии число обращений в службу психического здоровья среди иностранных студентов значительно ниже, чем среди местных студентов, однако этот показатель постепенно растет (с 0,5% в 2005 г. до 1,4% в 2010 г.) и приближается к частоте обращений местных студентов [35]. В Австралии в последние годы также отмечают положительные тенденции, в частности повышение грамотности в сфере психического здоровья, смену установок у иностранных студентов [47]. При этом по-

прежнему иностранные студенты в Австралии чаще местных обращаются за помощью в университетские консультационные службы (47,1% и 21,9%) и к религиозным лидерам (12,6% и 4,2%), но не к врачам общей практики (25,3% и 57,0%), частным психологам (18,4% и 53,5%) и в государственную службу психического здоровья (5,7% и 17,9%), тогда как обращаемость к частному психиатру (6,9% и 10,3%) и на телефон доверия (10,3% и 8,2%) между группами статистически не различается [69].

Очевидно, что существует ряд барьеров при обращении за психолого-психиатрической помощью, одним из которых является стигматизация [52, 76]. В 2023 г. опубликован систематический обзор исследований, проведенных с 1982 по 2022 г. в США, Австралии, Канаде, Японии, Великобритании и Новой Зеландии, по теме барьеров и «помощников» у иностранных студентов при обращении за помощью к специалистам в области психического здоровья. Среди основных барьеров: стигматизация, стереотипы, дискриминация, мужской пол, отсутствие доверия к специалистам, незападная культура коллективизма, несоответствие услуг культурным традициям, недостаточная информированность о доступных услугах, неосознание потребности в обращении, сомнения в эффективности, временные и финансовые трудности, языковой барьер, отсутствие опыта обращения, сомнения в конфиденциальности, хорошие отношения с наставником в университете, нахождение в группе с выходцами из азиатских стран. Основные «помощники» при обращении за помощью: женский пол, доверие к специалистам и системе помощи, непредубежденность и терпимость, приверженность западной культуре, грамотность в области психического здоровья, хорошее знание английского языка, предшествующий опыт обращения, конфиденциальность, наличие хороших социальных связей, проблемные отношения с наставником и преподавателями [28].

Помимо перечисленных причин, в других работах приводятся и иные препятствия среди иностранных студентов при обращении за помощью к специалистам в области психического здоровья: оценка возникших нарушений как менее значимых по сравнению с адаптационными трудностями, убеждение в возможности справиться с ними самостоятельно [69] и предпочтение эмоциональной саморегуляции [38], недостаточная осведомленность о работе службы психического здоровья и доступе к помощи, возможное негативное влияние на учебный процесс в случае придания огласке наличия у иностранного студента проблем с психическим здоровьем [26, 54, 69], плохое распознавание психопатологических симптомов [47], отсутствие у специалиста четкого плана лечения, а также недостаточное применение профилактических мероприятий и психообразовательных подходов, игнорирование культурных особенностей студентов при оказании помощи [65].

Изучение мнения иностранных студентов выявляет культурные различия в представлениях о психическом здоровье. В связи с этим в последнее время становится актуальным инклюзивный подход к оказанию помощи иностранным студентам с проблемами психического здоровья. Он признает разнообразие клиентов и учитывает биопсихосоциальную модель в психиатрии. Так, делается акцент на важности гуманистических ценностей и формировании межкультурной компетентности у специалистов. Доминирование среди специалистов общепринятого, как правило «западного», взгляда на психическое здоровье может не всегда положительно сказываться на работе с иностранными студентами в связи с тем, что в ряде культур взгляд на психическое здоровье

отличается от «западного». Например, у некоторых народов обращение за помощью к специалистам в сфере психического здоровья рассматривается как крайняя мера и признак слабости человека. Напротив, в других культурах психическое здоровье считается неотъемлемой частью повседневной жизни и благополучия, а обращение за помощью поддерживается обществом [65].

В данном аспекте в США оценивались особенности университетских консультационных центров психического здоровья и работающих в них специалистов при консультировании иностранных студентов. Улучшение психического состояния иностранных студентов было менее очевидно в центрах с меньшим количеством консультаций данного контингента студентов и недостаточным использованием культурно-ориентированного подхода при вмешательствах [41, 42]. Кроме этого, недостаточная осведомленность специалистов о культурных особенностях в сфере психического здоровья может усугубить уже существующие культурные барьеры у студентов и привести к недопониманию при консультациях [65].

Положительным примером является созданный в 2014 г. в США Межкультурный центр эмоционального благополучия студентов (CCCSEW). Центр был организован группой специалистов с опытом работы в межкультурной психиатрии для помощи по преодолению иностранными студентами культурных барьеров, затрагивающих сферу психического здоровья. Программа включает презентации и тренинги для сотрудников университетов, студентов, членов семей с учетом межкультурных взглядов на психические расстройства. Проводятся разборы клинических случаев студентов, сессии вопросов и ответов, функционирует онлайн-форум для участников [50].

Таким образом, иностранные студенты мужского пола – наиболее уязвимая группа с точки зрения неудовлетворенной потребности в профессиональной помощи [69]. Для устранения барьеров при обращении за психолого-психиатрической помощью необходимо: расширять доступ к круглогодичной профессиональной помощи и информировать иностранных студентов о возможностях ее получения, усиливать меры по снижению стигматизации сферы психического здоровья, рассказывать о методах укрепления психического здоровья, повышать осведомленность об этиологии и негативных последствиях психических расстройств и связанных с ними проблем, обучать специалистов эффективной коммуникации с данным контингентом студентов с учетом культурных особенностей [31, 54, 69]. Также важно принимать во внимание возможное диссимулирование или агgravирование психопатологических симптомов иностранными студентами с различными культурно-религиозными традициями.

Роль культурного фактора в развитии нарушений психического здоровья у иностранных студентов. Отмечается, что культурные различия являются одной из причин появления трудностей и нарушений психического здоровья при культурной адаптации студентов. В систематическом обзоре и мета-анализе сформулированы основные шаги по уменьшению негативных последствий аккультурационного стресса у иностранных студентов: проведение психологических тренингов и групп социальной поддержки в период аккультурации, профилактических сессий, направленных на повышение стрессоустойчивости, групповых мероприятий с целью взаимного диалога разных культур и установления новых социальных связей на принципах межкультурной гармонии и сплоченности [71]. Также университеты могут проводить лекции и ознакомительные курсы, посвященные культуре своих стран, еще до прибытия иностранных студентов на учебу [82].

Выделяются четыре основные стратегии аккультурации: ассимиляция, маргинализация, сепарация и интеграция. Такая менее адаптивная стратегия аккультурации, как маргинализация, у китайских иностранных студентов в Японии является второй из наиболее предпочтительных после интеграции. При этом студенты с высоким уровнем избегания вреда и низкой целеустремленностью с большей вероятностью будут маргинализированы и подвержены психологическому стрессу [75]. Китайские студенты в России выбирают преимущественно стратегии, предполагающие сохранение их этнической идентичности, такие как интеграция и сепарация. Стратегия интеграции в наибольшей степени обеспечивает успешную социально-психологическую адаптацию иностранных студентов [8]. Как правило, на начальных этапах адаптации происходит снижение межличностного эмоционального интеллекта с переходом на алекситимический тип реагирования. По мере адаптации иностранные студенты перестают использовать стратегии ухода и осваивают более зрелые варианты реагирования [10]. Иностранные студенты с более высоким уровнем адаптации имеют более низкие показатели алекситимии и тревожности, но не предрасположенности к невротическим расстройствам при удлинении периода аккультурации, в связи с чем сроки адаптации могут быть важной мишенью для профилактических мероприятий [1].

Система адаптации иностранных студентов в культурно-образовательном пространстве российского университета должна включать оценку социально-педагогического портрета, а именно социальных, демографических, культурологических, психологических и педагогических характеристик личности [4]. С момента поступления на обучение важно оценивать личностные качества студентов, способные стать ресурсом или препятствием для благополучной психосоциальной адаптации. В качестве инструмента психодиагностики могут быть использованы проективные методики [3].

Психокоррекционные программы должны включать занятия с культурными интеграторами, социально-психологические тренинги с учетом этнокультуральных особенностей [10]. Появляются методологические разработки, нацеленные на педагогическое обеспечение и сопровождение социокультурной адаптации иностранных студентов в условиях современного российского вуза [2]. Актуальные вопросы адаптации, обучения и здоровья иностранных студентов в Чувашском государственном университете имени И.Н. Ульянова были аккумулированы в коллективной монографии [3]. Важна организация постоянной работы кабинета психологической поддержки со специалистами со знанием иностранного языка. В ряде университетов России хорошо зарекомендовали себя программы индивидуального наставничества для иностранных студентов [4]. Иностранные студенты отмечают необходимость более активного участия преподавателей в оказании помощи в случае проблем с психическим здоровьем, в частности наблюдении за состоянием в ходе учебного процесса, контроле эффективности помощи и поддержки, обучении новых специалистов [65]. У преподавателей должна быть психопатологическая настороженность по поводу иностранных студентов с нарастающим регрессом успеваемости и эмоционально-поведенческими нарушениями.

Также отмечается, что многие иностранные студенты имеют проблемы с психическим здоровьем еще до прибытия в страну обучения. Некоторые из них в качестве мотивации для учебы за рубежом выделяют переживаемые в родной стране психологические трудности или проблемы с психическим здоровьем. Несмотря на немалый риск появления дополнительных нарушений

в процессе адаптации за границей, студенты, столкнувшиеся с подобными трудностями еще на родине, могут рассматривать переезд как способ бегства от этих проблем и их разрешения в новой обстановке. Поэтому проблемы с психическим здоровьем могут быть связаны с ранее существовавшими нарушениями, не раскрываемыми иностранными студентами и не замеченными специалистами при оказании помощи. В связи с этим необходимо учитывать скрытые психологические факторы мотивации обучения за рубежом у иностранных студентов при оказании помощи [34].

Подходы к профилактике и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам. В последние годы исследователи в разных странах выделяют факторы и вмешательства, нацеленные на раннюю профилактику нарушений и эффективную психолого-психиатрическую помощь иностранным студентам. В Канаде показано, что обучение по теме грамотности в сфере психического здоровья улучшает самооценку уровня стресса и тревоги [43]. В США для иностранных студентов выявлено положительное влияние на состояние психического здоровья позитивного психологического капитала, социальной поддержки, жизнестойкости, самоидентификации и успешной аккультурации [13, 53, 60, 64]. Использование эффективных стратегий совладания со стрессом снижает частоту негативных последствий аккультурации, в частности употребления алкоголя [45], напротив, самокритичный перфекционизм коррелирует с симптомами депрессии [74]. Важно обучение адаптивным копинг-стратегиям с целью недопущения когнитивных искажений и профилактики депрессии [36]. В Японии иностранные студенты-медики посещают семинары по сохранению психического здоровья и благополучия, где учатся правильно выражать свои чувства и слушать других людей, что положительно сказывается на уровне эмоционального интеллекта [11].

У иностранных студентов в Нидерландах симптомы тревоги и депрессии связаны с более высоким уровнем учебного стресса и более низким уровнем осознанности, самосострадания, психологической гибкости. Данные показатели должны стать приоритетными целями для ранних медицинских вмешательств [46]. В немецком рандомизированном контролируемом исследовании показано, что проведение онлайн-тренингов осознанности для иностранных студентов через восемь месяцев повышает психологическое благополучие и снижает тревогу [17]. Также тренинги по улучшению осознанности, повышению самооценки и уверенности в себе снижают тяжесть депрессии [82]. Показана эффективность групповой онлайн-логотерапии – разработанного Виктором Франклом подхода в экзистенциальной психологии – в снижении уровня тревоги и депрессии среди иранских иностранных студентов в европейских университетах [62].

Кроме этого, понимание того, что делает информацию о психическом здоровье запоминающейся, может быть использовано для повышения осведомленности в данной сфере и ее дестигматизации у иностранных студентов. Например, в США изучалось, какая информация о психическом здоровье из различных источников (друзья, преподаватели, члены семьи, университетские медицинские центры, медицинские организации, социальные сети, медиа) больше всего запоминается иностранным студентам, и является ли данная информация позитивной. Наиболее часто вспоминаемой информацией (49,2%) является такая, которая позиционирует тему психического здоровья как приемлемую и свободную от стигматизации (например, «Быть не в порядке – это нормально»,

«Вы не одиноки», «Ваше психическое здоровье так же важно, как и физическое», «Учеба на втором месте после здоровья»). Вторым наиболее частым типом информации (31,7%) являются сообщения о проактивном подходе к профилактике проблем с психическим здоровьем до их возникновения и конкретные советы о том, когда и куда обращаться за помощью. Наиболее редко (9,5%) студенты запоминают информацию, принижающую ценность сохранения психического здоровья, поощряющую избегание помощи и тем самым усиливающую стигматизацию психических расстройств [37].

Все чаще в последнее время применяются интернет-вмешательства для помощи иностранным студентам. Так, в Германии показывает эффективность интернет-вмешательство при нарушениях сна, включающее модули гигиены сна и когнитивных техник для снижения количества размышлений перед сном [72]. В США продемонстрирована польза от интернет-вмешательства для улучшения социальной поддержки, жизнестойкости и аккультурации среди иностранных студентов из Индии и стран Азии [40]. Онлайн-группы социальной поддержки положительно сказываются на психическом здоровье иностранных студентов, испытывающих стресс [68].

Для улучшения психического здоровья китайских иностранных студентов, обучающихся в Австралии, создано мобильное приложение, функционал которого включает персонализированную оценку тяжести психопатологических симптомов, психообразование с учетом симптоматики и информирование о рекомендуемых вмешательствах, помощь в поиске учреждений и специалистов в сфере охраны психического здоровья. Подобные разработки могут повысить обращаемость за помощью иностранных студентов [25]. Схожая инициатива по разработке мобильного приложения, предлагающего интерактивные вмешательства в сфере охраны психического здоровья, реализуется в Канаде для французских иностранных студентов [20]. На примере китайских иностранных студентов в Южной Корее сделан вывод о том, что использование мобильных приложений для постановки целей в физической активности и спорте, отслеживания прогресса повышает психологическую устойчивость и улучшает восприятие образа своего тела [55]. При этом важно учитывать, что использование мобильных приложений и социальных сетей может обеднять невербальную коммуникацию и повышать риск формирования интернет-зависимости [6].

Важна роль достаточной физической активности и досуга. На выборке иностранных студентов из западных стран в Южной Корее продемонстрировано, что досуговые мероприятия способствуют укреплению психического здоровья, установлению дружеских отношений в новой стране и успешной аккультурации [44]. Тренировки по тхэквондо эффективны в улучшении настроения и социального взаимодействия у иностранных студентов в Южной Корее [15]. В России у иностранных студентов, в отличие от местных, физическая активность положительно коррелирует с чувством уверенности и физической привлекательности [5]. Психологический конструкт любви к жизни способствует гармоничному развитию личности иностранных студентов, поэтому может служить мишенью для психологического воздействия [58].

В США на 107 000 иностранных студентах валидизирована шкала для оценки психологических симптомов в консультационном центре университета [18]. Для китайских студентов, обучающихся в США, валидизирована шкала аккультурационного стресса (ASSCS) [16]. Применение скрининговых шкал может быть эффективно не только в консультационных центрах, но и в качестве

самодиагностики, однако только у студентов с низким уровнем стигматизации в сфере психического здоровья, имеющих запрос на вмешательство. Другим методом раннего вмешательства может служить использование литературы по самопомощи, широко распространенной в оригинале на английском языке или в переводе. Так, изучение в течение двух месяцев японского перевода руководства по самопомощи в терапии принятия и ответственности (АСТ) улучшает состояние психического здоровья и психологическую гибкость японских иностранных студентов в США [57].

Психолого-психиатрическая помощь иностранным студентам-медикам.

Стоит отметить, что научных публикаций, посвященных профилактике психических нарушений и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам, достаточно мало. Данная тема не в полной мере разработана как в иностранной, так и российской научной литературе. И хотя частота проблем с психическим здоровьем у иностранных студентов снижается по мере адаптации и перехода на следующий курс, роль студента-медика предполагает нарастание уровня стрессогенных факторов по мере обучения. В связи с этим иностранные студенты-медики особенно уязвимы по отношению к проблемам с психическим здоровьем на различных этапах обучения [7].

Учитывая актуальность проблемы, в октябре 2022 г. Всемирная психиатрическая ассоциация совместно с Азиатским журналом психиатрии учредила Комиссию по психическому здоровью и благополучию иностранных обучающихся медицинских вузов, которая предложила ряд рекомендаций по сохранению психического здоровья иностранных студентов-медиков: повышение осведомленности о местной системе здравоохранения, создание структур по взаимоподдержке и помощи между студентами, анализ опыта и обсуждение общих проблем, забота о психическом здоровье и благополучии с учетом индивидуальных особенностей, мотивация к обращению за помощью на раннем этапе, проведение образовательными организациями качественных инструктажей, создание должности ответственного за психическое здоровье и благополучие иностранных студентов-медиков, конфиденциальность и междисциплинарность работы, широкое освещение предлагаемых услуг, обучение межкультурной компетентности всех участников работы, недопущение расизма и дискриминации, стремление к равенству между студентами в образовательном процессе, участие в международном сотрудничестве для обмена опытом по проблематике, оказание помощи студентам постоянно с момента прибытия [22].

Выводы. Проведенный анализ мировой научной литературы продемонстрировал возрастающую в последние годы актуальность темы психического здоровья студентов. Чаще всего объектом для исследований становятся студенты-медики и иностранные студенты. Это объясняется их особой подверженностью проблемам с психическим здоровьем в процессе обучения. В связи с этим все чаще внимание исследователей привлекает тема современных подходов к профилактике и психолого-психиатрической помощи данным группам студентов. Показано, что они редко обращаются за профессиональной помощью в сфере психического здоровья по ряду причин, среди которых – стигматизация и вытекающие последствия, недостаточная информированность о возможностях получения помощи, опасение влияния на учебный процесс, финансовые и языковые трудности и т.д. Для повышения обращаемости за помощью среди студентов важно работать над снижением уровня стигматизации сферы психического здоровья, повышать грамотность в данной области у студентов,

расширять доступ к помощи, выстраивать психолого-психиатрические вмешательства на основе учета основных барьеров при обращении к специалистам. Профилактика должна включать повышение информированности студентов об этиологии, вариантах течения и лечении психических нарушений, создание адаптационных программ, использование института наставничества, проведение скрининговых исследований, групп поддержки со студентами и преподавателями, оценку личностных качеств студентов, устранение факторов риска возникновения проблем с психическим здоровьем. Для эффективной психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам важно расширять работу консультационных центров университетов, привлекать преподавателей и других студентов для выявления нарушений и контроля за их динамикой, активнее применять онлайн-вмешательства и современные технологии для проведения психотерапии и психокоррекционных мероприятий, получения информации по самопомощи. Необходимо строить работу на принципах конфиденциальности и учета индивидуальных особенностей, в том числе культурных различий студентов, на чем делается особый акцент в рамках современного подхода к вмешательствам в сфере психического здоровья.

В ходе анализа выявлена недостаточная проработка в мировой научной литературе вопросов профилактики и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам при нарушениях психического здоровья. Однако именно данный контингент студентов является наиболее уязвимым перед психическими нарушениями. Снижающийся по мере перехода на старшие курсы аккультурационный стресс может заменяться трудностями при возрастании учебной нагрузки, необходимости профессионального самоопределения в медицине и прохождении клинических практик, что в итоге способно сказаться на состоянии психического здоровья. На данный момент выходом из ситуации является интеграция методик, показавших эффективность для студентов-медиков и иностранных студентов. Однако для улучшения качества помощи необходимы дальнейшие исследования по теме современных подходов к профилактике и психолого-психиатрической помощи иностранным студентам-медикам при нарушениях психического здоровья, разработка максимально дестигматизирующих и культурно-ориентированных вмешательств, учитывающих основные барьеры при обращении за профессиональной помощью.

Литература

1. Вакнин Е.Е., Султанова А.Н., Тагильцева Е.В. Психологические предикаты развития невротической симптоматики у студентов-мигрантов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. 2021. Т. 11, № 3. С. 238–249. DOI: 10.21638/spbu16.2021.303.
2. Иванова Г.П., Ширкова Н.Н., Логвинова О.К. Иностранный студент в российском вузе. М.: РУСАЙНС, 2022. 138 с.
3. Иностранный студент университета: адаптация, обучение, здоровье / Е.Г. Драндрова, С.И. Павлова, Е.А. Кожемякова и др.; под ред. Е.Л. Николаева. Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т, 2024. 320 с.
4. Методические рекомендации для профессиональных образовательных организаций и образовательных организаций высшего образования по содействию адаптации студентов из числа иностранных граждан, в том числе по их приобщению к традиционным российским духовно-нравственным ценностям [Электронный ресурс]. URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minobrnauki-rossii-ot-06062024-n-mn-61335-o-napravlenii/> (дата обращения: 05.04.2025).
5. Николаев Е.Л., Поверинов И.Е. Специфика физической активности российских и иностранных студентов: мотиваторы, барьеры, самооценка // Регионология. 2020. Т. 28, № 4 (113). С. 843–865. DOI: 10.15507/2413-1407.113.028.202004.843-865.
6. Руженкова В.В. Медико-психологические и клинические характеристики адаптации к учебному стрессу иностранных студентов // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 4. С. 31–38.

7. Руженкова В.В. Непсихотические психические расстройства, суицидальное поведение и учебный стресс у студентов-медиков (результаты транскультурального исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Белгород, 2021. 46 с.
8. Социальная адаптация и психическое здоровье студентов-мигрантов в Сибири / И.В. Воеводин, А.Г. Пешковская, С.А. Галкин, И.И. Белокрылов // Социологические исследования. 2020. № 11. С. 157–161. DOI: 10.31857/S013216250010306-9.
9. Сурмач М.Ю., Бурбицкая Т.А., Куратник О.Н. Влияние физической активности, способов проведения досуга и факторов, связанных с обучением, на психическое здоровье студентов // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2011. Т. 67, № 2. С. 35–40.
10. Тагильцева Е.В. Динамика психоэмоционального состояния студентов-мигрантов в контексте трехуровневой адаптации (социокультурная, психологическая и академическая): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2024. 25 с.
11. Abe K., Evans P., Austin E.J. et al. Expressing one's feelings and listening to others increases emotional intelligence: a pilot study of Asian medical students. *BMC Med Educ*, 2013, vol. 13, p. 82. DOI: 10.1186/1472-6920-13-82.
12. Acharya L., Jin L., Collins W. College life is stressful today – Emerging stressors and depressive symptoms in college students. *J Am Coll Health*, 2018, vol. 66(7), pp. 655–664. DOI: 10.1080/07448481.2018.1451869.
13. Atri A., Sharma M., Cottrell R. Role of social support, hardiness, and acculturation as predictors of mental health among international students of Asian Indian origin. *Int Q Community Health Educ*, 2006-2007, vol. 27(1), pp. 59–73. DOI: 10.2190/IQ.27.1.e. PMID: 18039629.
14. Auerbach R.P., Mortier P., Bruffaerts R. et al. WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol*, 2018, vol. 127(7), pp. 623–638. DOI: 10.1037/abn0000362.
15. Bae J.Y., Roh H.T. Regular Taekwondo Training Affects Mood State and Sociality but Not Cognitive Function among International Students in South Korea. *Healthcare (Basel)*, 2021, vol. 9(7), p. 820. DOI: 10.3390/healthcare9070820.
16. Bai J. Development and validation of the Acculturative Stress Scale for Chinese College Students in the United States (ASSCS). *Psychol Assess*, 2016, vol. 28(4), pp. 443–447. DOI: 10.1037/pas0000198.
17. Balci S., Küchler A.M., Ebert D.D., Baumeister H. An Online Mindfulness Intervention for International Students: A Randomized Controlled Feasibility Trial. *Clin Psychol Eur*, 2023, vol. 5(2), e9341. DOI: 10.32872/cpe.9341.
18. Bartholomew T.T., Keum B.T., Lockard A.J. et al. Measurement invariance and psychometric properties of the CCAPS-62 and -34 for international student clients. *J Clin Psychol*, 2023, vol. 79(5), pp. 1261–1279. DOI: 10.1002/jclp.23476.
19. Bastos T.M., Bumaguin D.B., Astolfi V.R. et al. Mental health help-seeking among Brazilian medical students: Who suffers unassisted? *Int J Soc Psychiatry*, 2022, vol. 68(6), pp. 1203–1212. DOI: 10.1177/00207640221082930.
20. Beogo I., Ramdé J., Anne A. et al. e-Mental Health Program to Prevent Psychological Distress Among French-Speaking International Students in a Linguistic-Cultural Minority Context (Ottawa, Alberta, and Quebec): Protocol for the Implementation and Evaluation of Psy-Web. *JMIR Res Protoc*, 2023, vol. 12, pp. e47059. DOI: 10.2196/47059.
21. Berliant M., Rahman N., Mattice C. et al. Barriers faced by medical students in seeking mental healthcare: A scoping review. *MedEdPublish* (2016), 2022, vol. 12, p. 70. DOI: 10.12688/mep.19115.1.
22. Bhugra D., Smith A.J., Ventriglio A. et al. World Psychiatric Association-Asian Journal of Psychiatry Commission on the Mental Health and Wellbeing of International Medical Graduates. *Asian J Psychiatry*, 2024, vol. 93, p. 103943. DOI: 10.1016/j.ajp.2024.103943.
23. Cao Q.T., Vuong Q.H., Pham H.H. et al. A Bibliometric Review of Research on International Students' Mental Health: Science Mapping of the Literature from 1957 to 2020. *Eur J Investig Health Psychol Educ*, 2021, vol. 11(3), pp. 781–794. DOI: 10.3390/ejihpe11030056.
24. Chen J.A., Liu L., Zhao X., Yeung A.S. Chinese International Students: An Emerging Mental Health Crisis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, vol. 54(11), pp. 879–880. DOI: 10.1016/j.jaac.2015.06.022.
25. Choi I., Mestroni G., Hunt C., Glozier N. Personalized Help-Seeking Web Application for Chinese-Speaking International University Students: Development and Usability Study. *JMIR Form Res*, 2023, vol. 7, e35659. DOI: 10.2196/35659.
26. Corney T., du Plessis K., Woods B. et al. 'If you are feeling alone and you are not feeling safe, it impacts everything': a mixed-methods exploration of international students' accommodation, subjective wellbeing and mental health help-seeking. *BMC Public Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1262. DOI: 10.1186/s12889-024-18691-8.
27. da Silva C.C.G., Bolognani C.V., Amorim F.F., Imoto A.M. Effectiveness of training programs based on mindfulness in reducing psychological distress and promoting well-being in medical students: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2023, vol. 12(1), p. 79. DOI: 10.1186/s13643-023-02244-y.

28. Dombou C., Omonaiye O., Fraser S. et al. Barriers and facilitators associated with the use of mental health services among immigrant students in high-income countries: A systematic scoping review. *PLoS One*, 2023, vol. 18(6), e0287162. DOI: 10.1371/journal.pone.0287162.
29. Ebert D.D., Franke M., Kahlke F. et al. Increasing intentions to use mental health services among university students. Results of a pilot randomized controlled trial within the World Health Organization's World Mental Health International College Student Initiative. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2019, vol. 28(2), e1754. DOI: 10.1002/mpr.1754.
30. Frajerman A. Quelles interventions pour améliorer le bien-être des étudiants en médecine? Une revue de la littérature [Which interventions improve the well-being of medical students? A review of the literature]. *Encephale*, 2020, vol. 46(1), pp. 55–64. French. DOI: 10.1016/j.encep.2019.09.004.
31. Francis-Taylor R., Lipscomb R., Sanatkar S. et al. On-campus mental health services for Australian university students: A retrospective analysis of service utilisation. *Australas Psychiatry*, 2023, vol. 31(4), pp. 540–544. DOI: 10.1177/10398562231169611.
32. Han X., Han X., Luo Q. et al. Report of a mental health survey among Chinese international students at Yale University. *J Am Coll Health*, 2013, vol. 61(1), pp. 1–8. DOI: 10.1080/07448481.2012.738267.
33. Hathaiaard C., Wannarit K., Pattanaseri K. Mindfulness-based interventions reducing and preventing stress and burnout in medical students: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatry*, 2022, vol. 69, pp. 102997. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102997.
34. Hishida K., Yanase M., Sakagami Y. Why do students who have mental health issues decide to study abroad? Qualitative research on mental health issues as a push factor for international students in Japan. *International Journal of Intercultural Relations*, 2024, vol. 103, p. 102069. DOI: 10.1016/j.ijintrel.2024.102069.
35. Hori T., Tachikawa H., Ishii T. et al. [An analysis of mental disorders of international students visiting the Mental Health Service at Tsukuba University Health Center]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2012, vol. 114(1), pp. 3–12.
36. Hu H., Alsrn B., Xu B., Hao W. Comparative Analysis of Results from a Cognitive Emotion Regulation Questionnaire Between International Students from West Asia and Xinjiang College Students in China. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, vol. 28(6), pp. 335–342. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.216067.
37. Ittefaq M., Reynolds-Tylus T. Memorable Messages About Mental Health Among International Students in the United States: A Mixed-Method Study. *Health Commun*, 2025, vol. 40(4), pp. 631–641. DOI: 10.1080/10410236.2024.2359170.
38. Ji C., Nagata D.K. Mental health help-seeking intentions & coping strategies of Chinese international students in the United States. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–12. DOI: 10.1080/07448481.2024.2361309.
39. Kaisti I., Kulmala P., Hintsanen M. et al. The effects of mindfulness-based interventions in medical students: a systematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*, 2024, vol. 29(1), pp. 245–271. DOI: 10.1007/s10459-023-10231-0.
40. Kanekar A., Sharma M., Atri A. Enhancing social support, hardiness, and acculturation to improve mental health among Asian Indian international students. *Int Q Community Health Educ*, vol. 2009-2010, vol. 30(1), pp. 55–68. DOI: 10.2190/IQ.30.1.e. PMID: 20353927.
41. Keum B.T., Bartholomew T.T., Robbins K.A. et al. Therapist and counseling center effects on international students' counseling outcome: A mixed methods study. *J Couns Psychol*, 2022, vol. 69(2), pp. 172–187. DOI: 10.1037/cou0000552.
42. Keum B.T., Meza J.I., Kivlighan D.M. Jr. et al. Counseling Center and Therapist Effects on Changes in Suicidal Ideation among College Students Receiving Services on Campus: Comparisons across International Status, Race, Gender, and Sexual Orientation. *Arch Suicide Res*, 2025, vol. 29(1), pp. 177–188. DOI: 10.1080/13811118.2024.2339916.
43. Khan Y.H., Sivapalan S., Wang S. Assessing the Impact of a Health Education Intervention for Post-secondary International Students in Canada. *Cureus*, 2023, vol. 15(7), pp. e42243. DOI: 10.7759/cureus.42243.
44. Kim J., Park S.H., Kim M. et al. Leisure and health benefits associated with acculturation among Western international students living in South Korea. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 2021, vol. 16(1), pp. 1945725. DOI: 10.1080/17482631.2021.1945725.
45. Kim Y.K., Cronley C. Acculturative stress and binge drinking among international students in the United States: Resilience and vulnerability approaches. *J Am Coll Health*, 2020, vol. 68(2), pp. 207–218. DOI: 10.1080/07448481.2018.1538998.
46. Koppenborg K.A., Garnefski N., Kraaij V., Ly V. Academic stress, mindfulness-related skills and mental health in international university students. *J Am Coll Health*, 2024, vol. 72(3), pp. 787–795. DOI: 10.1080/07448481.2022.2057193.
47. LaMontagne A.D., Shann C., Lolicato E. et al. Mental health-related knowledge, attitudes and behaviours in a cross-sectional sample of Australian university students: a comparison of domestic and international students. *BMC Public Health*. 2023, vol. 23(1), pp. 170. DOI: 10.1186/s12889-023-15123-x.

48. Lavergne J.A., Kennedy M.L. Telepsychiatry and Medical Students: a Promising Mental Health Treatment for Medical Student Use Both Personally and Professionally. *Curr Psychiatry Rep*, 2021, vol. 23(6), p. 31. DOI: 10.1007/s11920-021-01248-6.
49. Li W., Zhao Z., Chen D. et al. Prevalence and associated factors of depression and anxiety symptoms among college students: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, vol. 63(11), pp. 1222–1230. DOI: 10.1111/jcpp. 13606.
50. Lim C.T., Chen J.A. A Novel Virtual Partnership to Promote Asian American and Asian International Student Mental Health. *Psychiatr Serv*, 2021, vol. 72(6), pp. 736–739. DOI: 10.1176/appi.ps.202000198.
51. Lu C.P., Dijk S.W., Pandit A. et al. The effect of mindfulness-based interventions on reducing stress in future health professionals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Appl Psychol Health Well Being*, 2024, vol. 16(2), pp. 765–792. DOI: 10.1111/aphw.12472.
52. Maeshima L.S., Parent M.C. Mental health stigma and professional help-seeking behaviors among Asian American and Asian international students. *J Am Coll Health*, 2022, vol. 70(6), pp. 1761–1767. DOI: 10.1080/07448481.2020.1819820.
53. Martinez L., Palacios N., Wang J. et al. Identity mediates inequity and flourishing among racially minoritized and international undergraduate college students. *J Am Coll Health*, 2024, vol. 72(2), pp. 376–382. DOI: 10.1080/07448481.2022.2035389.
54. Masai A.N., Güçiz-Doğan B., Ouma P.N. et al. Healthcare services utilization among international students in Ankara, Turkey: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*, 2021, vol. 21(1), p. 311. DOI: 10.1186/s12913-021-06301-x.
55. Miao C., Zhang S. The effect of mobile social media on the mental health status of Chinese international students: an empirical study on the chain mediation effect. *BMC Psychol*, 2024, vol. 12(1), p. 411. DOI: 10.1186/s40359-024-01915-2.
56. Moss S.J., Wolny K., Amarbayan M. et al. Interventions to improve the well-being of medical learners in Canada: a scoping review. *CMAJ Open*, 2021, vol. 9(3), pp. E765–E776. DOI: 10.9778/cmajo.20200236.
57. Muto T., Hayes S.C., Jeffcoat T. The effectiveness of acceptance and commitment therapy bibliotherapy for enhancing the psychological health of Japanese college students living abroad. *Behav Ther*, 2011, vol. 42(2), pp. 323–335. DOI: 10.1016/j.beth.2010.08.009.
58. Nikolaev E., Petunova S. Interrelations of love of life with psychosocial factors in university students. *European Psychiatry*, 2022, vol. 65(S1), p. 686. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.1766.
59. Pei J., Amanvermez Y., Vigo D. et al. Sociodemographic Correlates of Mental Health Treatment Seeking Among College Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatr Serv*, 2024, vol. 75(6), pp. 556–569. DOI: 10.1176/appi.ps.20230414.
60. Prasath P.R., Xiong Y., Zhang Q., Jeon L. Psychological Capital, Well-being, and Distress of International Students. *Int J Adv Couns*, 2022, vol. 44(3), pp. 529–549. DOI: 10.1007/s10447-022-09473-1.
61. Quek T.T., Tam W.W., Tran B.X. et al. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, vol. 16(15), p. 2735. DOI: 10.3390/ijerph16152735.
62. Rahgozar S., Giménez-Llort L. Design and effectiveness of an online group logotherapy intervention on the mental health of Iranian international students in European countries during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry*, 2024, vol. 15, p. 1323774. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1323774.
63. Rees A., Cuthbert C., Shah V. et al. Medical student perceptions of mental illness: a cross-sectional transnational study in two medical schools. *BMC Med Educ*. 2023, vol. 23(1), p. 981. DOI: 10.1186/s12909-023-04962-2.
64. Robbins K.A., Bartholomew T.T., Joy E.E. et al. Social support and psychotherapy outcomes for international students in university/college counseling centers. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–10. DOI: 10.1080/07448481.2024.2338426.
65. Sakiz H., Jencius M. Inclusive mental health support for international students: Unveiling delivery components in higher education. *Glob Ment Health (Camb)*, vol. 11, pp. e8. DOI: 10.1017/gmh.2024.1.
66. Sampogna G., Lovisi G.M., Zinno F. et al. Mental Health Disturbances and Related Problems in Italian University Medical Students from 2000 to 2020: An Integrative Review of Qualitative and Quantitative Studies. *Medicina (Kaunas)*, 2020, vol. 57(1), p. 11. DOI: 10.3390/medicina57010011.
67. Sheldon E., Simmonds-Buckley M., Bone C. et al. Prevalence and risk factors for mental health problems in university undergraduate students: A systematic review with meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021, vol. 287, pp. 282–292. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.054.
68. Siddika A., Ellithorpe M.E., Meshi D., Tham S.M. In-person and computer-mediated social support for international students at U.S. universities: Associations with acculturative stress and mental health. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–8. DOI: 10.1080/07448481.2024.2418518.
69. Skromanis S., Cooling N., Rodgers B. et al. Health and Well-Being of International University Students, and Comparison with Domestic Students, in Tasmania, Australia. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, vol. 15(6), p. 1147. DOI: 10.3390/ijerph15061147.
70. Soares S.J.B., Fernandes C.F.G., Tabalipa R. et al. Common mental disorders among medical students: systematic review and meta-analysis of Brazilian studies. *Sao Paulo Med J*, 2022, vol. 140(4), pp. 615–622. DOI: 10.1590/1516-3180.2021.0851.R1.27012022.

71. Soufi Amlashi R., Majzoobi M., Forstmeier S. The relationship between acculturative stress and psychological outcomes in international students: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol*, 2024, vol. 15, 1403807. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1403807.
72. Spanhel K., Burdach D., Pfeiffer T. et al. Effectiveness of an internet-based intervention to improve sleep difficulties in a culturally diverse sample of international students: A randomised controlled pilot study. *J Sleep Res*, 2022, vol. 31(2), e13493. DOI: 10.1111/jsr.13493.
73. Sperling E.L., Hulett J.M., Sherwin L.B. et al. The effect of mindfulness interventions on stress in medical students: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2023, vol. 18(10), e0286387. DOI: 10.1371/journal.pone.0286387.
74. Suh H.N., Pigott T., Rice K.G. et al. Meta-analysis of the relationship between self-critical perfectionism and depressive symptoms: Comparison between Asian American and Asian international college students. *J Couns Psychol*, 2023, vol. 70(2), pp. 203–211. DOI: 10.1037/cou0000653.
75. Sun Y. Chinese students in Japan: the mediator and the moderator between their personality and mental health. *Int J Psychol*, 2013, vol. 48(3), pp. 215–223. DOI: 10.1080/00207594.2011.648942.
76. Takeuchi J., Sakagami Y. Stigma among international students is associated with knowledge of mental illness. *Nagoya J Med Sci*, 2018, vol. 80(3), pp. 367–378. DOI: 10.18999/nagjms.80.3.367.
77. Ungar P., Schindler A.K., Polujanski S., Rothhoff T. Online programs to strengthen the mental health of medical students: A systematic review of the literature. *Med Educ Online*, 2022, vol. 27(1), 2082909. DOI: 10.1080/10872981.2022.2082909.
78. Varshney K., Patel H., Panhwar M.A. Risks and Warning Signs for Medical Student Suicide Mortality: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*, 2024, vol. 28(4), pp. 1058–1076. DOI: 10.1080/13811118.2024.2310553.
79. Wang J., Liu M., Bai J. et al. Prevalence of common mental disorders among medical students in China: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, 2023, vol. 11, 1116616. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1116616.
80. Wang Z., Wu P., Hou Y. et al. The effects of mindfulness-based interventions on alleviating academic burnout in medical students: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1414. DOI: 10.1186/s12889-024-18938-4.
81. Witt K., Boland A., Lamblin M. et al. Effectiveness of universal programmes for the prevention of suicidal ideation, behaviour and mental ill health in medical students: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, 2019, vol. 22(2), pp. 84–90. DOI: 10.1136/ebmental-2019-300082.
82. Wu Y., Liu W., Liu A. et al. International Students' Mental Health Care in China: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2021, vol. 9(12), p. 1634. DOI: 10.3390/healthcare9121634.
83. Yeung T.S., Hyun S., Zhang E. et al. Prevalence and correlates of mental health symptoms and disorders among US international college students. *J Am Coll Health*, 2022, vol. 70(8), pp. 2470–2475. DOI: 10.1080/07448481.2020.1865980.

НИКОЛАЕВ ЕГОР ЕВГЕНЬЕВИЧ – аспирант кафедры социальной и клинической психологии, ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikegev@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ОРЛОВ ФЕДОР ВИТАЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (orlovf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

ЛУГОВСКАЯ АЛЁНА АЛЕКСАНДРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психотерапии и клинической психодиагностики, Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, Гродно (lug.al@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-0720>).

Egor E. NIKOLAEV, Fedor V. ORLOV, Andrei V. GOLENKOV, Alena A. LUGOVSKAYA

PREVENTION OF MENTAL HEALTH DISORDERS AMONG FOREIGN MEDICAL STUDENTS AND PSYCHOLOGICAL AND PSYCHIATRIC CARE: MODERN APPROACHES

Key words: international medical students, prevention, psychological and psychiatric care, mental health, modern approaches.

Young people studying at universities face mental health problems more often than their peers from the general population and the general population. Among them, medical students and international students are the most vulnerable categories of students. They do not use mental health services enough for various reasons. Beyond that, the methods of assistance tested on domestic students do not always prove to be effective for foreign students due to the influence of a number of factors, including cultural ones. The presented review is devoted to the analysis of scientific literature on the topic of modern approaches to psychological and psychiatric care and prevention of mental health disorders among international medical students. A lot of research has been conducted concerning the state of mental health of medical students and helping them, a small part of the work touches upon the issues of assistance to foreign students, and literally a few publications examine the specifics of prevention and psychological and psychiatric care for foreign medical students. It was found that there are a number of barriers when applying for professional help from foreign medical students: stigmatization, lack of awareness about the opportunities to receive help, fear of the impact on the educational process, financial and linguistic difficulties, and others. To remedy the situation, it is important to work to reduce the level of stigmatization of the sphere related to the mental health, increase literacy in this area among students, expand access to help, build psychological and psychiatric interventions based on taking the main barriers into consideration. For effective psychological and psychiatric care, it is important to expand the work of university counseling centers, involve teachers and other students to identify violations and monitor their dynamics, and use online interventions more actively. It is necessary to build work on the principles of confidentiality and taking into account the individual characteristics of students, including cultural differences. Further research on this topic is needed to improve the quality of student care.

References

1. Vaknin E.E., Sultanova A.N., Tagil'tseva E.V. *Psikhologicheskie predikaty razvitiya nevroticheskoi simptomatiki u studentov-migrantov* [Psychological predicates of the development of neurotic symptoms in migrant students]. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Psikhologiya*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 238–249. DOI: 10.21638/spbu.16.2021.303.
2. Ivanova G.P., Shirkova N.N., Logvinova O.K. *Inostrannyi student v rossiiskom vuze: monografiya* [Foreign student at a Russian university: monograph]. Moscow, RUSAINS Publ., 2022, 138 p.
3. Nikolaev E.L., ed., Drandrova E.G., Pavlova S.I., Kozhemyakova E.A. et al. *Inostrannyi student universiteta: adaptatsiya, obuchenie, zdorov'e* [Foreign university student: adaptation, education, health]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2024, 320 p.
4. *Metodicheskie rekomendatsii dlya professional'nykh obrazovatel'nykh organizatsii i obrazovatel'nykh organizatsii vysshego obrazovaniya po sodeistviyu adaptatsii studentov iz chisla inostrannykh grazhdan, v tom chisle po ikh priobshcheniyu k traditsionnym rossiiskim dukhov-no-nravstvennym tsennostyam* [Methodological recommendations for professional educational organizations and educational organizations of higher education to promote the adaptation of students from among foreign citizens, including their introduction to traditional Russian spiritual and moral values]. Available at: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minobrnauki-rossii-ot-06062024-n-mn-61335-o-napravlenii/> (Accessed Date: 2025, Apr. 5).
5. Nikolaev E.L., Poverinov I.E. *Spetsifika fizicheskoi aktivnosti rossiiskikh i ino-strannykh studentov: motivatory, bar'ery, samootsenka* [Specifics of physical activity of Russian and foreign students: motivators, barriers, self-esteem]. *Regionologiya*, 2020, vol. 28, no. 4 (113), pp. 843–865. DOI: 10.15507/2413-1407.113.028.202004.843-865.
6. Ruzhenkova V.V. *Mediko-psikhologicheskie i klinicheskie kharakteristiki adaptatsii k uchebnomu stressu inostrannykh studentov* [Medical, psychological and clinical characteristics of adaptation to academic stress of foreign students]. *Sotsial'naya i klinicheskaya Psikhatriya*, 2018, no. 4, pp. 31–38.
7. Ruzhenkova V.V. *Nepsikhoticheskie psikhicheskie rasstroistva, suitsidal'noe povedeniye i uchebnyi stress u studentov-medikov (rezul'taty transkul'tural'nogo issledovaniya): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Non-psychotic mental disorders, suicidal behavior and academic stress in medical students (results of a transcultural study). Abstract of Doct. Diss.]. Belgorod, 2021, 46 p.
8. Voevodin I.V., Peshkovskaya A.G., Galkin S.A., Belokrylov I.I. *Sotsial'naya adaptatsiya i psikhicheskoe zdorov'e studentov-migrantov v Sibiri* [Social adaptation and mental health of migrant students in Siberia]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2020, no. 11, pp. 157–161. DOI: 10.31857/S013216250010306-9.
9. Surmach M.Yu., Burbitskaya T.A., Kuratnik O.N. *Vliyaniye fizicheskoi aktivnosti, sposobov provedeniya dosuga i faktorov, svyazannykh s obucheniem, na psikhicheskoe zdorov'e studentov* [The influence of physical activity, leisure activities and factors related to learning on the mental health of students]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*, 2011, vol. 67, no. 2, pp. 35–40.
10. Tagil'tseva E.V. *Dinamika psikhoemotsional'nogo sostoyaniya studentov-migrantov v kon-tekste trekhurovnevoi adaptatsii (sotsiokul'turnaya, psikhologicheskaya i akademicheskaya): avtoref. dis. ...*

d-ra med. nauk [Dynamics of the psycho-emotional state of migrant students in the context of three-level adaptation (sociocultural, psychological and academic). Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2024, 25 p.

11. Abe K., Evans P., Austin E.J. et al. Expressing one's feelings and listening to others increases emotional intelligence: a pilot study of Asian medical students. *BMC Med Educ*, 2013, vol. 13, p. 82. DOI: 10.1186/1472-6920-13-82.

12. Acharya L., Jin L., Collins W. College life is stressful today – Emerging stressors and depressive symptoms in college students. *J Am Coll Health*, 2018, vol. 66(7), pp. 655–664. DOI: 10.1080/074484-81.2018.1451869.

13. Atri A., Sharma M., Cottrell R. Role of social support, hardiness, and acculturation as predictors of mental health among international students of Asian Indian origin. *Int Q Community Health Educ*, 2006-2007, vol. 27(1), pp. 59–73. DOI: 10.2190/IQ.27.1.e. PMID: 18039629.

14. Auerbach R.P., Mortier P., Bruffaerts R. et al. WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol*, 2018, vol. 127(7), pp. 623–638. DOI: 10.1037/abn0000362.

15. Bae J.Y., Roh H.T. Regular Taekwondo Training Affects Mood State and Sociality but Not Cognitive Function among International Students in South Korea. *Healthcare (Basel)*, 2021, vol. 9(7), p. 820. DOI: 10.3390/healthcare9070820.

16. Bai J. Development and validation of the Acculturative Stress Scale for Chinese College Students in the United States (ASSCS). *Psychol Assess*, 2016, vol. 28(4), pp. 443–447. DOI: 10.1037/pas0000198.

17. Balci S., Küchler A.M., Ebert D.D., Baumeister H. An Online Mindfulness Intervention for International Students: A Randomized Controlled Feasibility Trial. *Clin Psychol Eur*, 2023, vol. 5(2), e9341. DOI: 10.32872/cpe.9341.

18. Bartholomew T.T., Keum B.T., Lockard A.J. et al. Measurement invariance and psychometric properties of the CCAPS-62 and -34 for international student clients. *J Clin Psychol*, 2023, vol. 79(5), pp. 1261–1279. DOI: 10.1002/jclp.23476.

19. Bastos T.M., Bumaguin D.B., Astolfi V.R. et al. Mental health help-seeking among Brazilian medical students: Who suffers unassisted? *Int J Soc Psychiatry*, 2022, vol. 68(6), pp. 1203–1212. DOI: 10.1177/00207640221082930.

20. Beogo I., Ramdé J., Anne A. et al. e-Mental Health Program to Prevent Psychological Distress Among French-Speaking International Students in a Linguistic-Cultural Minority Context (Ottawa, Alberta, and Quebec): Protocol for the Implementation and Evaluation of Psy-Web. *JMIR Res Protoc*, 2023, vol. 12, e47059. DOI: 10.2196/47059.

21. Berliant M., Rahman N., Mattice C. et al. Barriers faced by medical students in seeking mental healthcare: A scoping review. *MedEdPublish (2016)*, 2022, vol. 12, pp. 70. DOI: 10.12688/mep.19115.1.

22. Bhugra D., Smith A.J., Ventriglio A. et al. World Psychiatric Association-Asian Journal of Psychiatry Commission on the Mental Health and Wellbeing of International Medical Graduates. *Asian J Psychiatr*, 2024, vol. 93, 103943. DOI: 10.1016/j.ajp.2024.103943.

23. Cao Q.T., Vuong Q.H., Pham H.H. et al. A Bibliometric Review of Research on International Students' Mental Health: Science Mapping of the Literature from 1957 to 2020. *Eur J Investig Health Psychol Educ*, 2021, vol. 11(3), pp. 781–794. DOI: 10.3390/ejihpe11030056.

24. Chen J.A., Liu L., Zhao X., Yeung A.S. Chinese International Students: An Emerging Mental Health Crisis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, vol. 54(11), pp. 879–880. DOI: 10.1016/j.jaac.2015.06.022.

25. Choi I., Mestroni G., Hunt C., Glozier N. Personalized Help-Seeking Web Application for Chinese-Speaking International University Students: Development and Usability Study. *JMIR Form Res*, 2023, vol. 7, e35659. DOI: 10.2196/35659.

26. Corney T., du Plessis K., Woods B. et al. 'If you are feeling alone and you are not feeling safe, it impacts everything': a mixed-methods exploration of international students' accommodation, subjective wellbeing and mental health help-seeking. *BMC Public Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1262. DOI: 10.1186/s12889-024-18691-8.

27. da Silva C.C.G., Bolognani C.V., Amorim F.F., Imoto A.M. Effectiveness of training programs based on mindfulness in reducing psychological distress and promoting well-being in medical students: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2023, vol. 12(1), p. 79. DOI: 10.1186/s13643-023-02244-y.

28. Dombou C., Omonaiye O., Fraser S. et al. Barriers and facilitators associated with the use of mental health services among immigrant students in high-income countries: A systematic scoping review. *PLoS One*, 2023, vol. 18(6), e0287162. DOI: 10.1371/journal.pone.0287162.

29. Ebert D.D., Franke M., Kahlke F. et al. Increasing intentions to use mental health services among university students. Results of a pilot randomized controlled trial within the World Health Organization's World Mental Health International College Student Initiative. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2019, vol. 28(2), e1754. DOI: 10.1002/mpr.1754.

30. Frajerman A. Quelles interventions pour améliorer le bien-être des étudiants en médecine? Une revue de la littérature [Which interventions improve the well-being of medical students? A review of the literature]. *Encephale*, 2020, vol. 46(1), pp. 55–64. French. DOI: 10.1016/j.encep.2019.09.004.

31. Francis-Taylor R., Lipscomb R., Sanatkar S. et al. On-campus mental health services for Australian university students: A retrospective analysis of service utilisation. *Australas Psychiatry*, 2023, vol. 31(4), pp. 540–544. DOI: 10.1177/10398562231169611.
32. Han X., Han X., Luo Q. et al. Report of a mental health survey among Chinese international students at Yale University. *J Am Coll Health*, 2013, vol. 61(1), pp. 1–8. DOI: 10.1080/07448481-2012.738267.
33. Hathaisaard C., Wannarit K., Pattanaseri K. Mindfulness-based interventions reducing and preventing stress and burnout in medical students: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr*, 2022, vol. 69, 102997. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102997.
34. Hishida K., Yanase M., Sakagami Y. Why do students who have mental health issues decide to study abroad? Qualitative research on mental health issues as a push factor for international students in Japan. *International Journal of Intercultural Relations*, 2024, vol. 103, 102069. DOI: 10.1016/j.ijintrel.2024.102069.
35. Hori T., Tachikawa H., Ishii T. et al. [An analysis of mental disorders of international students visiting the Mental Health Service at Tsukuba University Health Center]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2012, vol. 114(1), pp. 3–12.
36. Hu H., Alsrn B., Xu B., Hao W. Comparative Analysis of Results from a Cognitive Emotion Regulation Questionnaire Between International Students from West Asia and Xinjiang College Students in China. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, vol. 28(6), pp. 335–342. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.216067.
37. Ittefaq M., Reynolds-Tylus T. Memorable Messages About Mental Health Among International Students in the United States: A Mixed-Method Study. *Health Commun*, 2025, vol. 40(4), pp. 631–641. DOI: 10.1080/10410236.2024.2359170.
38. Ji C., Nagata D.K. Mental health help-seeking intentions & coping strategies of Chinese international students in the United States. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–12. DOI: 10.1080/07448481.20-24.2361309.
39. Kaisti I., Kulmala P., Hintsanen M. et al. The effects of mindfulness-based interventions in medical students: a systematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*, 2024, vol. 29(1), pp. 245–271. DOI: 10.1007/s10459-023-10231-0.
40. Kanekar A., Sharma M., Atri A. Enhancing social support, hardiness, and acculturation to improve mental health among Asian Indian international students. *Int Q Community Health Educ*, vol. 2009-2010, vol. 30(1), pp. 55–68. DOI: 10.2190/IQ.30.1.e. PMID: 20353927.
41. Keum B.T., Bartholomew T.T., Robbins K.A. et al. Therapist and counseling center effects on international students' counseling outcome: A mixed methods study. *J Couns Psychol*, 2022, vol. 69(2), pp. 172–187. DOI: 10.1037/cou0000552.
42. Keum B.T., Meza J.I., Kivlighan D.M. Jr. et al. Counseling Center and Therapist Effects on Changes in Suicidal Ideation among College Students Receiving Services on Campus: Comparisons across International Status, Race, Gender, and Sexual Orientation. *Arch Suicide Res*, 2025, vol. 29(1), pp. 177–188. DOI: 10.1080/13811118.2024.2339916.
43. Khan Y.H., Sivapalan S., Wang S. Assessing the Impact of a Health Education Intervention for Post-secondary International Students in Canada. *Cureus*, 2023, vol. 15(7), e42243. DOI: 10.7759/cureus.42243.
44. Kim J., Park S.H., Kim M. et al. Leisure and health benefits associated with acculturation among Western international students living in South Korea. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 2021, vol. 16(1), 1945725. DOI: 10.1080/17482631.2021.1945725.
45. Kim Y.K., Cronley C. Acculturative stress and binge drinking among international students in the United States: Resilience and vulnerability approaches. *J Am Coll Health*, 2020, vol. 68(2), pp. 207–218. DOI: 10.1080/07448481.2018.1538998.
46. Koppenborg K.A., Garmefski N., Kraaij V., Ly V. Academic stress, mindfulness-related skills and mental health in international university students. *J Am Coll Health*, 2024, vol. 72(3), pp. 787–795. DOI: 10.1080/07448481.2022.2057193.
47. LaMontagne A.D., Shann C., Lolicato E. et al. Mental health-related knowledge, attitudes and behaviours in a cross-sectional sample of Australian university students: a comparison of domestic and international students. *BMC Public Health*, 2023, vol. 23(1), p. 170. DOI: 10.1186/s12889-023-15123-x.
48. Lavergne J.A., Kennedy M.L. Telepsychiatry and Medical Students: a Promising Mental Health Treatment for Medical Student Use Both Personally and Professionally. *Curr Psychiatry Rep*, 2021, vol. 23(6), p. 31. DOI: 10.1007/s11920-021-01248-6.
49. Li W., Zhao Z., Chen D. et al. Prevalence and associated factors of depression and anxiety symptoms among college students: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, vol. 63(11), pp. 1222–1230. DOI: 10.1111/jcpp. 13606.
50. Lim C.T., Chen J.A. A Novel Virtual Partnership to Promote Asian American and Asian International Student Mental Health. *Psychiatr Serv*, 2021, vol. 72(6), pp. 736–739. DOI: 10.1176/appi.ps.202000198.
51. Lu C.P., Dijk S.W., Pandit A. et al. The effect of mindfulness-based interventions on reducing stress in future health professionals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Appl Psychol Health Well Being*, 2024, vol. 16(2), pp. 765–792. DOI: 10.1111/aphw.12472.

52. Maeshima L.S., Parent M.C. Mental health stigma and professional help-seeking behaviors among Asian American and Asian international students. *J Am Coll Health*, 2022, vol. 70(6), pp. 1761–1767. DOI: 10.1080/07448481.2020.1819820.
53. Martinez L., Palacios N., Wang J. et al. Identity mediates inequity and flourishing among racially minoritized and international undergraduate college students. *J Am Coll Health*, 2024, vol. 72(2), pp. 376–382. DOI: 10.1080/07448481.2022.2035389.
54. Masai A.N., Güçiz-Doğan B., Ouma P.N. et al. Healthcare services utilization among international students in Ankara, Turkey: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*, 2021, vol. 21(1), p. 311. DOI: 10.1186/s12913-021-06301-x.
55. Miao C., Zhang S. The effect of mobile social media on the mental health status of Chinese international students: an empirical study on the chain mediation effect. *BMC Psychol*, 2024, vol. 12(1), p. 411. DOI: 10.1186/s40359-024-01915-2.
56. Moss S.J., Wollny K., Amarbayan M. et al. Interventions to improve the well-being of medical learners in Canada: a scoping review. *CMAJ Open*, 2021, vol. 9(3), pp. E765–E776. DOI: 10.9778/cmajo.20200236.
57. Muto T., Hayes S.C., Jeffcoat T. The effectiveness of acceptance and commitment therapy bibliotherapy for enhancing the psychological health of Japanese college students living abroad. *Behav Ther*, 2011, vol. 42(2), pp. 323–335. DOI: 10.1016/j.beth.2010.08.009.
58. Nikolaev E., Petunova S. Interrelations of love of life with psychosocial factors in university students. *European Psychiatry*, 2022, vol. 65(S1), pp. 686. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.1766.
59. Pei J., Amanvermez Y., Vigo D. et al. Sociodemographic Correlates of Mental Health Treatment Seeking Among College Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatr Serv*, 2024, vol. 75(6), pp. 556–569. DOI: 10.1176/appi.ps.20230414.
60. Prasath P.R., Xiong Y., Zhang Q., Jeon L. Psychological Capital, Well-being, and Distress of International Students. *Int J Adv Couns*, 2022, vol. 44(3), pp. 529–549. DOI: 10.1007/s10447-022-09473-1.
61. Quek T.T., Tam W.W., Tran B.X. et al. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, vol. 16(15), p. 2735. DOI: 10.3390/ijerph16152735.
62. Rahgozar S., Giménez-Llort L. Design and effectiveness of an online group logotherapy intervention on the mental health of Iranian international students in European countries during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry*, 2024, vol. 15, pp. 1323774. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1323774.
63. Rees A., Cuthbert C., Shah V. et al. Medical student perceptions of mental illness: a cross-sectional transnational study in two medical schools. *BMC Med Educ*. 2023, vol. 23(1), pp. 981. DOI: 10.1186/s12909-023-04962-2.
64. Robbins K.A., Bartholomew T.T., Joy E.E. et al. Social support and psychotherapy outcomes for international students in university/college counseling centers. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–10. DOI: 10.1080/07448481.2024.2338426.
65. Sakiz H., Jencius M. Inclusive mental health support for international students: Unveiling delivery components in higher education. *Glob Ment Health (Camb)*, vol. 11, e8. DOI: 10.1017/gmh.2024.1.
66. Sampogna G., Lovisi G.M., Zinno F. et al. Mental Health Disturbances and Related Problems in Italian University Medical Students from 2000 to 2020: An Integrative Review of Qualitative and Quantitative Studies. *Medicina (Kaunas)*, 2020, vol. 57(1), p. 11. DOI: 10.3390/medicina57010011.
67. Sheldon E., Simmonds-Buckley M., Bone C. et al. Prevalence and risk factors for mental health problems in university undergraduate students: A systematic review with meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021, vol. 287, pp. 282–292. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.054.
68. Siddika A., Ellithorpe M.E., Meshi D., Tham S.M. In-person and computer-mediated social support for international students at U.S. universities: Associations with acculturative stress and mental health. *J Am Coll Health*, 2024, pp. 1–8. DOI: 10.1080/07448481.2024.2418518.
69. Skromanis S., Cooling N., Rodgers B. et al. Health and Well-Being of International University Students, and Comparison with Domestic Students, in Tasmania, Australia. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, vol. 15(6), p. 1147. DOI: 10.3390/ijerph15061147.
70. Soares S.J.B., Fernandes C.F.G., Tabalipa R. et al. Common mental disorders among medical students: systematic review and meta-analysis of Brazilian studies. *Sao Paulo Med J*, 2022, vol. 140(4), pp. 615–622. DOI: 10.1590/1516-3180.2021.0851.R1.27012022.
71. Soufi Amlashi R., Majzoobi M., Forstmeier S. The relationship between acculturative stress and psychological outcomes in international students: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol*, 2024, vol. 15, 1403807. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1403807.
72. Spanhel K., Burdach D., Pfeiffer T. et al. Effectiveness of an internet-based intervention to improve sleep difficulties in a culturally diverse sample of international students: A randomised controlled pilot study. *J Sleep Res*, 2022, vol. 31(2), e13493. DOI: 10.1111/jsr.13493.
73. Sperling E.L., Hulett J.M., Sherwin L.B. et al. The effect of mindfulness interventions on stress in medical students: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2023, vol. 18(10), e0286387. DOI: 10.1371/journal.pone.0286387.

74. Suh H.N., Pigott T., Rice K.G. et al. Meta-analysis of the relationship between self-critical perfectionism and depressive symptoms: Comparison between Asian American and Asian international college students. *J Couns Psychol*, 2023, vol. 70(2), pp. 203–211. DOI: 10.1037/cou0000653.
75. Sun Y. Chinese students in Japan: the mediator and the moderator between their personality and mental health. *Int J Psychol*, 2013, vol. 48(3), pp. 215–223. DOI: 10.1080/00207594.2011.648942.
76. Takeuchi J., Sakagami Y. Stigma among international students is associated with knowledge of mental illness. *Nagoya J Med Sci*, 2018, vol. 80(3), pp. 367–378. DOI: 10.18999/nagjms.80.3.367.
77. Ungar P., Schindler A.K., Polujanski S., Rothhoff T. Online programs to strengthen the mental health of medical students: A systematic review of the literature. *Med Educ Online*, 2022, vol. 27(1), 2082909. DOI: 10.1080/10872981.2022.2082909.
78. Varshney K., Patel H., Panhwar M.A. Risks and Warning Signs for Medical Student Suicide Mortality: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*, 2024, vol. 28(4), pp. 1058–1076. DOI: 10.1080/13811118.2024.2310553.
79. Wang J., Liu M., Bai J. et al. Prevalence of common mental disorders among medical students in China: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, 2023, vol. 11, 1116616. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1116616.
80. Wang Z., Wu P., Hou Y. et al. The effects of mindfulness-based interventions on alleviating academic burnout in medical students: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1414. DOI: 10.1186/s12889-024-18938-4.
81. Witt K., Boland A., Lamblin M. et al. Effectiveness of universal programmes for the prevention of suicidal ideation, behaviour and mental ill health in medical students: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, 2019, vol. 22(2), pp. 84–90. DOI: 10.1136/ebmental-2019-300082.
82. Wu Y., Liu W., Liu A. et al. International Students' Mental Health Care in China: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2021, vol. 9(12), p. 1634. DOI: 10.3390/healthcare9121634.
83. Yeung T.S., Hyun S., Zhang E. et al. Prevalence and correlates of mental health symptoms and disorders among US international college students. *J Am Coll Health*, 2022, vol. 70(8), pp. 2470–2475. DOI: 10.1080/07448481.2020.1865980.

EGOR E. NIKOLAEV – Post-Graduate Student, Department of Social and Clinical Psychology, Assistant Lecturer, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nikegev@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

FEDOR V. ORLOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (orlovf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

ALENA A. LUGOVSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychotherapy and Clinical Psychodiagnostics, Grodno State Medical University, Belarus, Grodno (lug.al@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-0720>).

Формат цитирования: Профилактика нарушений психического здоровья у иностранных студентов-медиков и психолого-психиатрическая помощь: современные подходы [Электронный ресурс] / Е.Е. Николаев, Ф.В. Орлов, А.В. Голеньков, А.А. Луговская // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 98–117. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-98-117.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Гажва С.И., Матвеев Р.С., Журнова Я.А., Уруков Н.Ю.**
Ретроспективный анализ обращаемости за стоматологической помощью пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта в условиях амбулаторного приема 1
- Диомидова В.Н., Ефимова О.А.**
Морфометрическая оценка структуры опухоли при аденокарциноме желудка 11
- Подгорняя М.С., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Целкович Л.С., Ильченко О.А., Богдасаров А.Ю.**
Морфологическая структура плаценты у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе 20
- Шурыгин К.Н., Матвеев Р.С.**
Результаты анализа причин неудовлетворенности съемными протезами у пациентов различных возрастных групп 30

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Александров Ю.К., Тимофеева Л.А.**
Особенности лучевой визуализации при загрудинном узловом зобе (клинический случай) 37

ОБЗОРЫ

- Гусарова А.Ю., Диомидова В.Н.**
Структура и морфологические особенности кожи человека (обзор литературы) 44
- Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н.**
Особенности пролиферативной активности фибробластов слизистой оболочки полости рта в зависимости от массы тела и возраста человека 55
- Михайлов А.О., Плехова Н.Г., Торопкова Л.А., Сокотун С.А., Белевич И.О.**
Роль клеток врожденного иммунитета в патогенезе коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 68
- Николаев Е.Е., Орлов Ф.В., Голенков А.В., Луговская А.А.**
Профилактика нарушений психического здоровья у иностранных студентов-медиков и психолого-психиатрическая помощь: современные подходы 98