

ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1998 году

Том 28, № 2

2025

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор	– главный редактор (Курск)	Т.А. Ишунина, д.м.н., профессор (Курск)	
В.П. Гаврилюк, д.м.н., доцент	– зам. главного редактора (Курск)	П.В. Калущий, д.м.н., профессор (Курск)	
И.И. Бобынцев, д.м.н., профессор	– ответственный секретарь (Курск)	А.В. Караулов, академик РАН (Москва)	
А.И. Бежин, д.м.н., профессор (Курск)		Т.Л. Киселева, д.ф.н., профессор (Москва)	
И.В. Гайворонский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)		Т.В. Кудрявцева, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	
А.П. Гесасе, профессор (Танзания)		А.В. Лепилин, д.м.н., профессор (Саратов)	
В.К. Гостищев, академик РАН (Москва)		Н.Н. Маслова, д.м.н., профессор (Смоленск)	
В.В. Гриневич, профессор (Германия)		В.П. Михин, д.м.н., профессор (Курск)	
К.Г. Гуревич, профессор РАН (Москва)		А.Ю. Миронов, д.м.н., профессор (Москва)	
М.М. Гурова, д.м.н., доцент (Белгород)		М.З. Нариманян, профессор (Армения)	
Р.К. Гутиерре, профессор (Бразилия)		С.В. Поветкин, д.м.н., профессор (Курск)	
И.И. Долгушин, академик РАН (Челябинск)		А.В. Полоников, д.м.н., профессор (Курск)	
А.А. Должиков, д.м.н., профессор (Белгород)		Г.В. Порядин, член-корр. РАН (Москва)	
И.Л. Дроздова, д.ф.н., доцент (Курск)		А.П. Рачин, д.м.н., профессор (Москва)	
А.В. Иванов, д.м.н., профессор (Курск)		А.А. Савин, д.м.н., профессор (Москва)	
А.К. Иорданишвили, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)		Б.С. Суковатых, д.м.н., профессор (Курск)	
		И.Г. Хмелевская, д.м.н., профессор (Курск)	
		О.Л. Чугунова, д.м.н., профессор (Москва)	
		В.К. Шорманов, д.ф.н., профессор (Курск)	

История переименований: предыдущее название – «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» (с 1998 по 2020 год) (свидетельство о регистрации: ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г. – печатное издание), с 2021 г. издание носит название «Человек и его здоровье».

Учредитель и издатель: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Редакция:
305041, Курск, ул. К. Маркса, 3,
редакция журнала «Человек и его здоровье»
Тел. (4712) 58-81-48
Факс (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.
Цена – свободная.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Знаком информационной продукции не маркируется.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (реестровая запись о регистрации: ПИ № ФС77-80667 от 07.04.2021 г. – печатное СМИ журнал).

Периодичность: 4 раза в год

Оригинал-макет: Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 13,5.
Тираж 1000 экз.
Подписано в печать 25.06.2025.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 41(Г).
Дата выхода в свет 30.06.2025.

Индексация: Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science, ПИНЦ (Science Index), Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, ВИНТИ РАН, Соционет, OCLC WorldCat, Dimensions, ROAD, Lens.Org, Research4Life, OpenAIRE, Российская книжная палата, Российская государственная библиотека.

© Редколлегия журнала «Человек и его здоровье» (составитель), 2025 г.

HUMANS AND THEIR HEALTH

peer-reviewed scientific and practical journal

Established in 1998

Vol. 28, No 2

2025

EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief (Kursk)	P.V. Kalutsky, A.V. Karaulov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk) Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
V.P. Gavriluk, <i>PhD, MD, Associate Professor</i>	– Deputy Editor-in-chief (Kursk)	T.L. Kiseleva,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Moscow)
I.I. Bobyntsev, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Executive secretary (Kursk)	T.V. Kudryavtseva,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)
A.I. Bezhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	A.V. Lepilin,	PhD, MD, Full Professor (Saratov)
I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)	N.N. Maslova,	PhD, MD, Full Professor (Smolensk)
A.P. Gesase,	Professor (Tanzania)	V.P. Mikhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
M.M. Gurova,	PhD, MD, Associate Professor (Belgorod)	A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
V.K. Gostishchev,	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)	M.Z. Narimanyan,	Professor (Armenia)
V. Grinevich,	Professor (Germany)	S.V. Povetkin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
K.G. Gurevich,	Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)	A.V. Polonikov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
R.C. Gutierrez,	Professor (Brazil)	G.V. Poryadin,	Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow) PhD, MD, Full Professor (Moscow)
I.I. Dolgushin,	Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	A. P. Rachin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A.A. Dolzhikov,	PhD, MD, Full Professor (Belgorod)	A.A. Savin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
I.L. Drozdova,	PhD, Doctor of Pharmacy (Kursk)	B.S. Sukovatykh,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	I.G. Khmelevskaya,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.K. Iordanishvili,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)	O.L. Chugunova,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
T.A. Ishunina,	PhD, MD, Associate Professor (Kursk)	V.K. Shormanov,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Kursk)

Renaming history: the previous name – Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health" (from 1998 to 2020) (certificate of registration: PI No. 77-3066 of 10.04.2000), since 2021 the journal is named "Humans and their Health".

Founder and publisher: Kursk State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific journals, recommended by the Higher Attestation Commission of Russian Federation to publish original research results for Doctoral and PhD theses

Editorial Board Office:

3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Editorial office of the journal "Humans and their Health"
Tel. (4712) 58-81-48
Fax (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.
The price – free.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) (registration record: PI № FS77-80667 of 07.04.2021).

Publication Frequency: 4 times a year

Publisher:

Kursk State Medical University,
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
License: LR No. 020862 dated to 30.04.99.
Signed to print 25.06.2025.
Format 60x84/8. C.p.l. 13,5.
1000 copies.
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order No. 41(G).
Date of publication 30.04.2025.

The journal is indexed: Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform, Science Index, Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, All Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI) of Russian Academy of Sciences, Socionet, OCLC WorldCat, Dimensions, ROAD, Research4Life, Lens.Org, OpenAIRE, Russian Book Chamber, Russian State Library.

© Editorial board of the journal "Humans and their Health" (compiler), 2025

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Зимина Ю.Д., Герасименко О.Н., Воронина Е.Н., Толмачева А.А.

Молекулярно-генетические маркеры прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности 4

Хлебодарова Е.В., Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Николенко Т.А., Костина Н.Л., Жилыева Ю.А.

Состояние морфофункциональных параметров левого желудочка и показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии 12

Первишко О.В., Фирсова В.Н., Киричек С.А., Ларина В.Г., Фирсов Н.А.

Современные представления об инфекции мочевых путей у детей (обзор литературы)..... 21

Никитин В.С., Маслова Н.Н., Тихонова Н.К.

Роль медицинского комплаенса и связанных с ним психосоциальных факторов у пациентов с инсультом и другими расстройствами неврологического профиля 30

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Гаврилюк Е.В., Байрамова Л.Ш., Прибылова Н.Н.

Оценка антибиотикорезистентности и антибиотикочувствительности инфекционных агентов у пациентов многопрофильного соматического стационара после пандемии COVID-19..... 37

Занин С.А., Поляков П.П., Цымбалов О.В.

Влияние транскраниальной электростимуляции на концентрацию адипонектина у животных с моделью метаболического синдрома и малоподвижного образа жизни 45

Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.

Эффективность моновариантов антигипертензивной терапии при коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar 53

Дадашев А.Ш., Зенин О.К., Милтых И.С., Батаев Х.М., Вагабов И.У., Кафаров Э.С., Яшина И.Н.

Численное моделирование функциональных особенностей разных типов структурных компонентов (бионитов) внутриоргана венозного русла селезенки в норме 64

Шевченко О.А., Должиков А.А.

Ожирение костного мозга как компонент патогенеза остеопороза и его фармакокоррекция ресвератролом 72

Шангина Л.В., Несвит Е.М., Гайворонский И.В.

Краниометрические характеристики вдавления узла тройничного нерва и образований для выхода его ветвей при различных формах черепа 80

Иорданишвили А.К., Беделов Н.Н., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О., Хазратов А.И.

Изменения функционального состояния вкусовых рецепторов при синдроме «сухого рта» у пожилых людей... 87

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Тунакова Ю.А., Галимова А.Р., Валиев В.С., Файзуллин Р.И., Шром И.А.

Разработка способа создания и оценки эффективности комбинаций биополимерных и минеральных энтеросорбентов для выведения избыточного содержания металлов из организма человека 93

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A.

Molecular genetic markers of prognosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction in conditions of comorbidity 4

Khlebodarova E.V., Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Nikolenko T.A., Kostina N.L., Zhilyaeva Yu.A.

State of morphofunctional parameters of left ventricle and indicators of endothelial dysfunction in patients with hypertension in combination with COPD on background of cytoprotective therapy.... 12

Pervishko O.V., Firsova V.N., Kirichek S.A., Larina V.G., Firsov N.A.

Current understanding of urinary tract infections in children (literature review)..... 21

Nikitin V.S., Maslova N.N., Tikhonova N.K.

Role of medical compliance and related psychosocial factors in patients with stroke and other neurological disorders 30

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

Gavriliuk E.V., Bayramova L.S., Pribylova N.N.

Assessment of antibiotic resistance and antibiotic sensitivity of infectious agents in patients of a multidisciplinary somatic hospital after the COVID-19 pandemic 37

Zanin S.A., Polyakov P.P., Tsymbalov O.V.

Effect of transcranial electrical stimulation on adiponectin concentration in animals with a model of metabolic syndrome and sedentary lifestyle..... 45

Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.

Efficiency of monovariants of antihypertensive therapy in the correction of Bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats 53

Dadashev A.Sh., Zenin O.K., Milytkh I.S., Bataev H.M., Vagabov I.U., Kafarov E.S., Yashina I.N.

Numerical modeling of functional properties of different types of structural components (biunits) of the splenic venous vasculature in normal conditions 64

Shevchenko O.A., Dolzhikov A.A.

Bone marrow obesity as a component of the pathogenesis of osteoporosis and its pharmacokinetic treatment with resveratrol 72

Shangina L.V., Nesvit E.M., Gaivoronsky I.V.

Craniometric characteristics of the trigeminal ganglion impression and the structures for the exit of its branches in different skull shapes 80

Iordanishvili A.K., Bedelov N.N., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O., Khazratov A.I.

Characterization of taste receptor functioning in dry mouth syndrome in elderly people 87

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Tunakova Yu.A., Galimova A.R., Valiev V.S., Faizullin R.I., Shrom I.A.

Development of a method for creating and evaluating the effectiveness of combinations of biopolymer and mineral enterosorbents for removing excess metals from the human body 93

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

© Зими́на Ю.Д.¹, Герасименко О.Н.¹, Ворони́на Е.Н.², Толмачева А.А.¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)

Россия, 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный просп., д. 52

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Россия, 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды играют ключевую роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), поэтому особое значение приобретают молекулярно-генетические исследования по ассоциации полиморфных вариантов генов данных гормонов.

Цель – изучить ассоциации полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA с ХСНсФВ в условиях коморбидности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГБВ№3» г. Новосибирска в период с 01.11.2022 г. по 01.12.2024 г. с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и ХСН сохраненной фракцией выброса. Всем участникам в начале исследования и через 12 месяцев выполнена оценка клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. В рамках молекулярно-генетического анализа изучены два однонуклеотидных полиморфизма (ОНП): rs632793 гена NPPB; rs5065 гена NPPA. Статистический анализ проведен в SPSS Statistics 28.0.1.0. Оценка значимости генетических факторов включала расчет частот генотипов и аллелей, проверку соответствия распределения равновесию Харди-Вайнберга. Ассоциации полиморфизмов анализировали с помощью критерия χ^2 (Пирсона), отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Межгрупповые различия (≥ 3 групп) оценивали Н-критерием Краскела-Уоллиса. Уровень значимости – $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95% ДИ 1,593–16,583, $p=0,003$) и неблагоприятного исхода (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025–10,999; $p=0,035$), а также связь аллеля G (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159–2,813; $p=0,009$) с риском негативного исхода у пациентов изучаемой группы. Наличие генотипа G/G rs5065, генотипа T/C или C/C rs632793 демонстрирует связь с более высокой концентрацией NT-proBNP ($p < 0,001$).

Заключение. Интеграция молекулярно-генетических исследований в клиническую практику позволит усовершенствовать прогностическую оценку течения ХСНсФВ и разработать персонализированные подходы к терапии, что в перспективе повысит качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, rs5065, rs632793, молекулярно-генетические маркеры ХСН.

Зими́на Юлия Дмитриевна – аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 0000-0001-9027-6884. E-mail: yulya_tx@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Герасименко Оксана Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 0000-0002-9742-0479. E-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Ворони́на Елена Николаевна – канд. биол. н., зав группой, ст. науч. сотрудник группы молекулярной генетики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск. E-mail: voronina_l@mail.ru

Толмачева Анастасия Александровна – канд. мед. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 0000-0003-1687-4100. E-mail: tolmatcheva_nastena@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имеет особую значимость в связи с высокой распространенностью, влиянием на качество и продолжительность активной жизни пациентов [1]. Особый научный и практический интерес представляет изучение молекулярно-генетических маркеров, а также их роли в патогенезе ХСН. Углубленный анализ этих биомаркеров позволяет лучше понять механизмы развития болезни и открывает новые возможности для персонализированной медицины. Для диа-

гностики ХСН используют натрийуретические пептиды (НУП) – это семейство пептидных гормонов, участвующих в регуляции артериального давления, водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови, а также роста и пролиферации клеток [2]. Основными представителями являются: предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide), мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide), натрийуретический пептид С-типа (CNP). Предсердный натрийуретический пептид

(ANP) и натрийуретический пептид В-типа (BNP) секретируют кардиомиоциты в ответ на механическое растяжение, что делает их полезными клиническими биомаркерами сердечного стресса [3]. Каждый НУП кодируется своим геном. При этом гены ANP, BNP и CNP имеют сходную организацию и содержат по три экзона и два интрона. [4]. Гены предшественника натрийуретического пептида А (NPPA) и предшественника натрийуретического пептида В (NPPB) расположены тандемно на расстоянии 9,7 килобаз друг от друга на коротком плече (р-плече) 1-й хромосомы [5].

В настоящем исследовании были проанализированы два молекулярно-генетических маркера: однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB – кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и однонуклеотидный полиморфизм rs5065 гена NPPA – кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide). Стоит отметить, что количество исследований, посвященных анализу ассоциаций выбранных генов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ограничено, особенно в разрезе ХСН. Так, для полиморфизма rs5065 отмечен вклад в развитие острых сердечно-сосудистых событий, минорный аллель С (G) связан с развитием острого нарушения мозгового кровообращения, хронического и острого коронарного синдрома и повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [6]. В ряде научных работ продемонстрирована значимая роль генотипа CC rs632793 гена NPPB с N-концевым предшественником натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), при этом не отмечена статистическая взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. Однако в единичных исследованиях показана ассоциация минорного аллеля А (T) с фибрилляцией предсердий, что говорит о получении противоречивых данных [7]. Это подчеркивает актуальность и необходимость дальнейших клинических исследований по изучению молекулярно-генетических маркеров и их роли в развитии и прогрессировании ХСН с целью совершенствования персонализированного подхода ведения пациентов данной группы в клинике внутренних болезней.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA с клинико-функциональными характеристиками и прогнозом пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО "НОКГВВ№3" и ГБУЗ НСО "ТКБ№1" г. Новосибирска в период с 01.11.2022 г. по 01.12.2024 г. с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ПИКС) и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). Средний возраст пациентов общей группы составил $65,4 \pm 8,6$ лет, из них: мужчины – 167 (64,2%), средний возраст $62,4 \pm 8,5$ лет; женщины – 93, (35,8%), средний возраст – $70,7 \pm 6,6$ лет ($p=0,44$). В зависимости от выбранной тактики ведения все больные были распределены на две клинические группы: основная группа ($n=132$) – пациенты, которые завершили полный курс медицинской реабилитации в специализированном отделении для больных с сердечно-сосудистой патологией; группа сравнения ($n=128$) – пациенты, которые получили исключительно амбулаторное наблюдение у кардиолога без прохождения программы медицинской реабилитации. Средний срок от момента острого инфаркта миокарда до включения пациентов в исследование составил $1,5 \pm 0,4$ месяца.

Научная работа включала 2 этапа. На первом этапе пациентам выполнено комплексное обследование, включающее: оценку клинико-анамнестических данных, объективного статуса; лабораторную диагностику (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови; NT-proBNP методом иммуноферментного анализа); генетическое тестирование; инструментальные исследования. Анализ молекулярно-генетических маркеров (однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA) проводили на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований в ИХБФМ СО РАН (генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК).

В ходе исследования пациенты обеих групп находились под динамическим наблюдением на протяжении 12 месяцев. На втором этапе исследования всем участникам было проведено повторное комплексное обследование с оценкой «жестких» (случаи сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острых коронарных событий (включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию), необходимость проведения реваскуляризации миокарда (как плановой, так и экстренной), эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, впервые выявленные нарушения сердечного ритма (фибрилляция и трепетание предсердий), а также острые цереброваскулярные события) и

«мягких» конечных точек (фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН и качество жизни).

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью программы SPSS Statistics 28.0.1.0. Характер распределения количественных признаков в исследуемой когорте пациентов определялся методом Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения данных рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах (%). При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. При определении ассоциаций полиморфизмов генов использовался критерий хи-квадрат по Пирсону, метод отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивались при помощи непараметрического Н-критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально выполнили анализ распределения генотипов, выбранных ОНП в общей исследуемой группе, и соответствие частот генотипов, изучаемых ОНП равновесию Харди-Вайнберга. Распределение генотипов rs5065 в исследуемой выборке соответствовало литературным данным, демонстрируя следующую частотную характеристику: генотип A/A rs5065 гена NPPA встречался у 176 человек (67,7%), гетерозиготный вариант A/G был выявлен у 70 обследованных (26,9%), а гомозиготный генотип

G/G наблюдался у 14 участников (5,4%). В случае полиморфизма rs632793 гена NPPB наблюдались незначительные отклонения от общемировых показателей по частоте, где превалирует генотип T/T, тогда как в нашем исследовании наиболее часто встречался генотип T/C. Генотип T/T определен у 41,5% пациентов (n=108), генотип T/C – у 47,7% (n=124), генотип C/C – у 10,8% (n=28). При распределении по полу достоверных различий выявлено не было.

При анализе клинических параметров в общей когорте выявлено следующее распределение по стадиям ХСН: предстация у 5,4% (n=14), 1 стадия – у 87,3% (n=227), 2 стадия – у 7,3% (n=19) пациентов. Согласно тесту 6-минутной ходьбы функциональный класс соответствовал: I ФК – 6,9% (n=18), II ФК – 46,5% (n=121), III ФК – 46,2% (n=120), IV ФК – 0,4% (n=1). По лабораторным данным отмечено повышение НУП (Me 546 [369;759] пг/мл), соответствующее клинической характеристике описываемой группы.

При оценке связи уровня NT-proBNP и генов, кодирующих мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, было показано, что пациенты с генотипом G/G rs5065 гена NPPA и генотипами T/C, C/C rs632793 гена NPPB имели достоверно более высокие уровни NT-proBNP ($p < 0,001$), что не противоречит результатам мировых исследований [7] (табл. 1).

Первичный инфаркт миокарда (ИМ) зарегистрирован у 88,8% (n=231), повторный ИМ – у 11,2% (n=29) пациентов. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии выполнено в 95,0% случаев (n=247). При интерпретации данных молекулярно-генетического тестирования выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95% ДИ 1,593-16,583, $p = 0,003$), при этом оценка генотипов rs632793 гена NPPB не показала достоверных различий между группами (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с NT-proBNP

Associations of molecular genetic markers rs632793 of the NPPB gene, rs5065 of the NPPA gene with Nt-proBNP

Ген Gene	Номер однонуклеотидных полиморфизмов Number of single nucleotide polymorphisms	Генотип Genotype	Nt-proBNP, пг/мл Nt-proBNP, pg/ml Me [LQ; UQ]
NPPB	rs632793	T/T	367 [271; 422]
		T/C	754 [607; 841]
		C/C	703 [659; 865]
NPPA	rs5065	A/A	435,5 [364; 568]
		A/G	791 [754; 845]
		G/G	1102.5 [998; 1245]

Таблица 2

Table 2

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с развитием повторного инфаркта миокарда

Associations of molecular genetic markers rs632793 of the NPPB gene, rs5065 of the NPPA gene with the development of recurrent myocardial infarction

Ген Gene	Номер однонуклеотидных полиморфизмов Number of single nucleotide polymorphisms	Генотип Genotype	Первичный ИМ Primary MI (n=231)		Повторный ИМ Recurrent MI (n = 29)		p	ОШ OR	ДИ CI	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	98	42.4	12	41.4	0.91	0.958	0.438-2.098	0.915
		T/C	108	47.2	15	51.7	0.61	1.220	0.563-2.643	0.613
		C/C	24	10.4	2	6.9	0.55	0.143	0.143-2.855	0.555
NPPA	rs5065	A/A	160	69.3	16	55.2	0.13	0.546	0.250-1.195	0.126
		A/G	62	26.8	8	27.6	0.93	1.038	0.437-2.466	0.932
		G/G	9	3.9	5	17.2	<0.001	5.139	1.593-16.583	0.003

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — однонуклеотидный полиморфизм (номер в международной классификации), ОШ — отношение шансов.

Note: CI – confidence interval, SNP – single nucleotide polymorphism (number in the international classification), OR – odds ratio.

Полученные результаты согласуются с мировыми литературными данными, где отмечено, что аллель G rs5065 гена NPPA был значимым фактором риска инфаркта миокарда по сравнению с аллелем А (ОШ = 2,55 95% ДИ 1,47-4,43, $p=0,0008$) [8]. Полученные данные обосновывают значимость настоящего исследования и целесообразность последующего изучения данного гена, который в перспективе может быть применен в качестве маркера оценки риска рецидива ИМ у больных ХСН. Гипертоническая болезнь выявлена у 94,2% ($n=245$) пациентов; фибрилляция предсердий – у 26,5% пациентов ($n=69$), включая пароксизмальную (34,8%, $n=24$) и постоянную форму (65,2%, $n=45$); хроническая болезнь почек 3а-4 стадии диагностирована у 33,5% ($n=87$), с преобладанием 3а стадии ХБП (67,8%, $n=59$); сахарный диабет 2 типа выявлен у 29,6% ($n=77$); ожирение – у 42,3% ($n=110$); приобретенные пороки сердца – у 12,7% ($n=33$); атеросклероз брахиоцефальных артерий у 65,8% ($n=171$), периферических артерий – у 18,8% ($n=49$); в анамнезе у 19,2% ($n=50$) пациентов имеются данные о перенесенной инфекции. Средний индекс коморбидности составил 4,5. При анализе результатов генетического исследования выявлена тенденция к взаимосвязи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,849, 95% ДИ 0,619-5,519, $p=0,265$), в то время как генотип A/A демонстрирует возможную протективную роль в развитии данного заболевания (ОШ 0,605 95% ДИ 0,347-1,055, $p=0,075$). При оценке генотипов rs632793 гена NPPB выявлена достоверная протективная функция генотипа C/C в развитии сахарного диабета 2-го типа (ОШ

0,161 95% ДИ 0,037-0,696, $p=0,006$). При оценке взаимосвязи полиморфизмов rs5065 гена NPPA, rs632793 гена NPPB с развитием фибрилляции предсердий достоверная ассоциация определена для генотипа T/C rs632793 гена NPPB (ОШ 2,442, 95% ДИ 1,383-4,313, $p=0,002$), в то время как генотип T/T rs632793 гена NPPB (ОШ 0,396, 95% ДИ 0,216-0,727, $p=0,002$) показал условно протективное действие в развитии ФП в общей когорте исследуемых пациентов. При оценке частоты аллелей полиморфизма rs632793 гена NPPB выявлено, что аллель Т (ОШ 0,647, 95% ДИ 0,434-0,966, $p=0,033$) обладает условно протективным эффектом, в то время как аллель С (ОШ 1,545, 95% ДИ 1,035-2,306, $p=0,033$) ассоциирован с фибрилляцией предсердий. Эти результаты коррелируют с выводами нашей предыдущей работы, где также была продемонстрирована значимая связь данных генетических вариантов с ФП [9].

На втором этапе исследования через 12 месяцев проведена оценка годовых исходов, зарегистрировано: 17 случаев сердечно-сосудистой смерти, 6 случаев острого инфаркта миокарда, 10 случаев коронарной реваскуляризации (экстренной и плановой), 4 случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 107 случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, 4 случая – впервые зарегистрированной фибрилляции предсердий. У 39 больных наблюдалось сочетание нескольких «конечных точек». Таким образом, были выделены две прогностические группы. Группа с благоприятным исходом включала 145 пациентов (55,8% от общей выборки), среди них: 105 мужчин (72,4%), 40 женщин (27,6%). В группу небла-

гоприятного исхода вошли 115 пациентов (44,2% от общей выборки), из них: 62 мужчины (53,9%) и 53 женщины (46,1%).

Анализ распределения генотипов полиморфизма rs5065 гена NPPA при разделении на группы благоприятного (первая) и неблагоприятного (вторая) исхода выявил следующие закономерности: в первой группе аллельный вариант A/A наблюдался у 73,1% пациентов (n=106), гетерозиготный генотип A/G – у 24,1% (n=35), в то время как гомозиготный вариант G/G был зарегистрирован у 2,8% (n=4) обследованных. Во второй группе частота встречаемости составила 60,9% (n=70) для генотипа A/A, 30,4% (n=35) для A/G и 8,7% (n=10) для G/G. Распределение генотипов полиморфизма rs632793 гена NPPB в группе благоприятного исхода: T/T – 42,1%, T/C – 46,9%, C/C – 11,0%; в группе неблагоприятного исхода: T/T – 40,9%, T/C – 48,7%, C/C – 10,4%.

Частота встречаемости аллеля A rs5065 в группе благоприятного исхода составила 85,2%, в группе неблагоприятного прогноза – 76,1% (p=0,01); тогда как частота аллеля G в группе благоприятного исхода – 14,8%, в группе неблагоприятного – 23,9% (p=0,01). Частота встречаемости аллеля T rs632793 в первой группе – 65,5%, во второй группе – 65,2 (p=0,94), аллеля C – 34,5% и 34,8%, соответственно (p=0,94).

При оценке отношения шансов достоверно получено, что генотип G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA в 3,4 раза повышает вероятность развития негативного исхода у пациентов с ХСН и ПИКС (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025-10,999; p=0,035), так же, как и аллель G ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159-2,813; p=0,009). Анализ литературных источников свидетельствует о том, что полиморфный вариант rs5065 ассоциирован с неблагоприятным долгосрочным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Полученные нами результаты демонстрируют сходную направленность с данными мировых исследований [10]. При сравнительной оценке частоты генотипов полиморфизмов rs5065 гена NPPA и статистическом анализе отношения шансов у женщин и мужчин в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза достоверных различий не получено.

Межгрупповое сравнение частот генотипов полиморфного варианта rs632793 гена NPPB и анализ отношения шансов не продемонстрировало статистически значимых различий между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогностическим течением заболевания. При статистическом анализе частоты генотипов rs632793 гена NPPB разницы не выявлено, однако при анализе ассоциаций через отношение

шансов получена вероятная тенденция к взаимосвязи генотипа T/C с развитием неблагоприятного исхода у мужчин (ОШ 1,869; 95% ДИ 0,990-3,527; p=0,052), что служит поводом для дальнейшего изучения на расширенных выборках.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день опубликовано ограниченное количество исследований, посвященных анализу ассоциаций полиморфизма rs632793 гена NPPB с риском развития, клиническим течением и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Особый интерес представляет практически не изученная взаимосвязь данного генетического варианта с хронической сердечной недостаточностью, что подчеркивает научную значимость проведенного нами исследования.

В ходе исследования в зависимости от выбранной тактики ведения пациенты общей когорты были распределены на две клинические группы: основная группа (n=132) – пациенты, которые прошли медицинскую реабилитацию (МР); группа сравнения (n=128) – пациенты, которые отказались от восстановительного лечения. Через год при межгрупповом сравнении было отмечено достоверное повышение систолической функции сердца (ФВ ЛЖ увеличилась с 56,0±3,0% до 65,3±3,6%, p=0,048), улучшение функционального состояния (доля пациентов с ФК II выросла с 49,2% (n=65) до 62,3% (n=81), p=0,03; доля пациентов с ФК III снизилась с 42,5% (n=56) до 26,2% (n=34), p=0,01) и качества жизни пациентов (показатели улучшились с 60,3±7,3 до 82,5±6,6 баллов, p=0,02), которые прошли медицинскую реабилитацию.

При анализе распределения генотипов полиморфизма rs5065 гена NPPA выявлено: в основной группе аллельный вариант A/A определен у 68,9% пациентов (n=91), гетерозиготный генотип A/G – у 26,5% (n=35), гомозиготный вариант G/G был зарегистрирован лишь у 4,6% обследованных (n=6). В группе сравнения частота встречаемости составила 66,4% (n=85) для генотипа A/A, 27,3% (n=35) – для A/G и 6,3% (n=8) – для G/G. При анализе распределения генотипов полиморфизма rs632793 гена NPPB в группе пациентов, которые прошли МР: генотип T/T выявлен у 43,9% (n=58), генотип T/C – у 46,2% (n=61), генотип C/C – у 9,9% (n=13). В группе пациентов, которые отказались от МР: генотип T/T выявлен у 39,1% (n=50), генотип T/C – у 49,2% (n=63), генотип C/C – у 11,7% (n=15) пациентов.

При межгрупповом анализе основной группы и группы сравнения не выявлено статистически значимых различий в ассоциации полиморфизма rs5065 гена NPPA и rs632793 гена NPPB с риском неблагоприятного прогноза, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством

пациентов при делении на подгруппы. Однако отмечена тенденция к взаимосвязи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с повышенным риском неблагоприятного исхода в обеих группах (основная группа: ОШ 3,065; 95% ДИ 0,588–15,971; $p=0,165$; группа сравнения: ОШ 4,351; 95% ДИ 0,518–36,520; $p=0,142$), что согласуется с результатами сравнительного анализа ассоциации исхода с исследуемыми молекулярно-генетическими маркерами в основной когорте пациентов.

Таким образом, по результатам настоящего исследования выявлена достоверная взаимосвязь генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139; 95% ДИ 1,593–16,583; $p=0,003$) и неблагоприятного исхода (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025–10,999; $p=0,035$) у пациентов с ХСН. При анализе частоты аллелей данного гена получена достоверная ассоциация аллеля G (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159–2,813; $p=0,009$) с неблагоприятным исходом изучаемой группы пациентов.

Результаты молекулярно-генетического исследования выявили прогностически значимые маркеры, которые открывают возможности для оптимизации персонализированного подхода к профилактике, диагностике и реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью в клинике внутренних болезней, что в конечном итоге способствует повышению эффективности медицинской помощи и улучшению качества жизни пациентов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Настоящее исследование проводилось в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и этическими принципами Хельсинкской декларации. Этический комитет Новосибирского государственного медицинского университета одобрил протокол исследования (протокол № 147 от 17 октября 2022 года). Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Зими́на Ю.Д. – ведение пациентов, анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Герасименко О.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Воронина Е.Н. – профессиональное консультирование по генетическому материалу, про-

верка содержания; Толмачева А.А. – написание статьи, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Вилле-вальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.З., Кобалава Ж.Д., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. [Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zvartau N.Z., Kobalava Zh.D., et al. Results of the interim analysis of the prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITY-CHF": baseline characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN:AMDHTV.]
2. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024. Российское кардиологическое общество. При участии: национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, общество специалистов по сердечной недостаточности, Российского научного медицинского общества терапевтов. [Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2024. Russian Society of Cardiology. With the participation of: National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases, Society of Heart Failure Specialists, Russian Scientific Medical Society of Therapists (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_HSN.pdf/]
3. Панарина А.Я., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5906. [Panarina A. Ya., Lifshits G. I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5906 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK.]
4. Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз*, 2023;19(2):131–139. [Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Personalization of cardiovascular risk: focus on the natriuretic peptide system. *Atherosclerosis*, 2023;19(2):131–139 (in Russ.). DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139. EDN: ULVZHP.]
5. Yang Y., Zmuda J.M., Wojczynski M.K., Thyagarajan B., Christensen K., Cvejkus R.K., Kuipers A.L. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriu-

- retic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*. 2021;16(3):e0248726. DOI: 10.1371/journal.pone.0248726.
6. Cannone V., Huntley B.K., Olson T.M., Heublein D.M., Scott C.G., Bailey K.R., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., et al. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: a 9-year follow-up study. *Hypertension*. 2013;62(5):860–865. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01344. Hahn M., Stamer U.M., Luedi M.M., Book M., Rieder H.U., Stüber F. ASA Status, NPPA/NPPB Haplotype and Coronary Artery Disease Have an Impact on BNP/NT-proBNP Plasma Levels. *Cells*. 2022;11(5):766. DOI: 10.3390/cells11050766.
 7. Wang J., Yang Y., Zheng M., Zhang L., Wulasihan M. Atrial natriuretic peptide T2238C gene polymorphism and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2024;20(3):41. DOI: 10.3892/br.2024.1730.
 8. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Ворони́на Е.Н., Толмачева А.А. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2024;10(4):41–49. [Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Clinical, functional and molecular genetic features of patients with chronic heart failure. *Therapy*. 2024;10(4):41–49 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2024.4.41-49. EDN: HMJKPJ.
 9. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L., Cotugno M., Marchitti S., et al. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1763–1770. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.017.

Поступила в редакцию 18.03.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Ворони́на Е.Н., Толмачева А.А. Молекулярно-генетические маркеры прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):4–11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/01. EDN: AZYWTC.

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN CONDITIONS OF COMORBIDITY

© Zimina Yu.D.¹, Gerasimenko O.N.¹, Voronina E.N.², Tolmacheva A.A.¹

¹ Novosibirsk State Medical University (NSMU)

52, Krasny Ave., Novosibirsk, Novosibirsk region, 630091, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS)

8, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Novosibirsk region, 630090, Russian Federation

Brain and atrial natriuretic peptides play a key role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), therefore molecular genetic studies on the association of polymorphic variants of the genes of these hormones are of particular importance.

Objective – to study the associations of rs632793 polymorphisms of the NPPB gene and rs5065 of the NPPA gene with CHF in conditions of comorbidity.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "NOKGVVN³" in the period from 01.11.2022 to 01.12.2024 with the participation of 260 patients with a history of myocardial infarction (MI) and CHF with preserved ejection fraction. All participants underwent an assessment of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data at the beginning of the study and after 12 months. Within the framework of molecular genetic analysis, two single nucleotide polymorphisms (SNPs) were studied: rs632793 of the NPPB gene; rs5065 of the NPPA gene. Statistical analysis was performed in SPSS Statistics 28.0.1.0. Assessment of the significance of genetic factors included calculation of genotype and allele frequencies, testing of the distribution compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium. Associations of polymorphisms were analyzed using the χ^2 (Pearson) criterion, odds ratio (OR) with 95% CI. Intergroup differences (≥ 3 groups) were assessed by the Kruskal-Wallis H-test. The significance level is $p \leq 0.05$.

Results. A significant association of the G/G rs5065 genotype with the development of recurrent MI (OR 5.139, 95% CI 1.593-16.583, $p=0.003$) and poor prognosis (OR 3.357; 95% CI 1.025–10.999; $p=0.035$) was revealed, as well as an association of the G allele (OR 1.805; 95% CI 1.159–2.813; $p=0.009$) with the risk of a negative outcome in patients of the study group. The presence of the G/G rs5065 genotype, T/C or C/C rs632793 genotype demonstrates an association with a higher concentration of NT-proBNP ($p<0.001$).

Conclusion. Integration of molecular genetic studies into clinical practice will improve the prognostic assessment of the course of CHF and develop personalized approaches to therapy, which in the long term will improve the quality of medical care.

Keywords: chronic heart failure, rs5065, rs632793, molecular genetic markers of CHF.

Zimina Yuliya D. – Post-graduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9027-6884. E-mail: yulya_tx@mail.ru (corresponding author)

Gerasimenko Oksana N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 000-0002-9742-0479. E-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Voronina Elena N. – Cand. Sci. (Biol.), Head of the group, Senior researcher at the molecular genetics group, ICBFM SB RAS, Russian Federation. E-mail: voronina_l@mail.ru

Tolmacheva Anastasiia A. – Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer at the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1687-4100. E-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

The present study was conducted in strict accordance with the International Standards of Good Clinical Practice (GCP) and the ethical principles of the Helsinki Declaration. The Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University approved the research protocol (Protocol No. 147 dated October 17, 2022). All study participants provided written informed consent prior to inclusion in the study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

AUTHORS CONTRIBUTION

Zimina Yu.D. – patient management, data analysis, article writing, review of publications on the research topic, statistical processing and interpretation of the data obtained; Gerasimenko O.N. – development of the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article; Voronina E.N. – professional counseling on genetic material, content verification; Tolmacheva A.A. – writing an article, analyzing and interpreting the data obtained, reviewing publications on the research topic.

Received 18.03.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Molecular genetic markers of prognosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction in conditions of comorbidity. *Humans and their health*. 2025;28(2):4–11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/01. EDN: AZYWTC.

СОСТОЯНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ НА ФОНЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Хлебодарова Е.В.¹, Михин В.П.¹, Хлебодаров Ф.Е.², Николенко Т.А.¹, Костина Н.Л.¹, Жилиева Ю.А.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Курчатовская центральная районная больница (Курчатовская ЦРБ)

Россия, 307240, Курская область, пос. им. Карла Либкнехта, ул. Красная площадь, д. 44

Одним из направлений клинической медицины является изучение влияния сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы на прогноз при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Цель – оценить состояние ряда морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии.

Материалы и методы. В исследование была включена группа пациентов (80 человек) с гипертонической болезнью, часть пациентов (40 человек) имели в сочетании с гипертонической болезнью хроническую обструктивную болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести (ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 (70%), ОФВ1 <80% от должного). Возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил от 35 до 67 лет. Средний возраст был равен 48,3±1,1 лет. Гипертонический анамнез лиц, находившихся под наблюдением, составил от 4 до 17 лет, средняя длительность заболевания – 8,3±1,2 лет.

Результаты. В статье проведен анализ изменения ряда морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне цитопротективной терапии. У больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ выявлено более выраженное отклонение от нормы показателей, характеризующих морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы и эндотелиальную функцию.

Заключение. Применение милдроната в сочетании с традиционной терапией у больных гипертонической болезнью оказывает позитивное воздействие на состояние сердца и сосудов. При наличии в сочетании с артериальной гипертензией хронической обструктивной болезни легких положительное влияние милдроната выражено в большей степени.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиоцитопротекторы, милдронат.

Хлебодарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0006-4041-3848. E-mail: lebedarovaev@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку)

Михин Вадим Петрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@kursksmu.net

Хлебодаров Федор Евгеньевич – д-р мед. наук, главный врач, Курчатовская ЦРБ, пос. им. Карла Либкнехта. ORCID iD: 0009-0002-9298-1012. E-mail: rebus46@mail.ru

Николенко Тамара Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7987-9000. E-mail: tomik7@yandex.ru

Костина Надежда Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2835-4762. E-mail: costinanl@yandex.ru

Жилиева Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-3844-6062. E-mail: uliazhilyaeva85@yandex.ru

В настоящее время одним из наиболее востребованных направлений клинической медицины является оценка влияния сопутствующих заболеваний на прогноз, течение сердечно-сосудистой патологии. К настоящему времени достаточно изучены в прогностическом аспекте с расчетом прогностических рисков сочетания с гипертонической болезнью таких коморбидных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Распространенным заболеванием является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), однако ее роли уделяют мало внимания в исследованиях сердечно-сосудистого прогноза [1-3].

В исследованиях последних лет установлено, что наличие ХОБЛ повышает риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, а также увеличивает риск других сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Это объясняется взаимодействием бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, в том числе и наличием общих факторов риска и звеньев патогенеза [5, 6]. Патогенетически заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем тесно связаны между собой и предрасполагают к развитию неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений. Согласно данным российских и зарубежных авторов лидирующими причинами смертности пациентов с ХОБЛ легкой и средней

степени тяжести являются такие сердечно-сосудистые заболевания, как ИБС и артериальная гипертензия. [7].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, способное модифицировать течение сердечно-сосудистой патологии [8, 9], а выраженную клиническую неоднородность этого заболевания демонстрируют последние данные Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) и Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. [10]. С учетом этого важно искать предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с сочетанием заболеваний сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ [11].

Отдельные лекарственные препараты (например, β -блокаторы), эффективные при сердечно-сосудистых заболеваниях, не могут быть назначены из-за наличия ХОБЛ. Активное лекарственное воздействие на одно заболевание во многих случаях сопряжено с нежелательными эффектами [12]. Возможным подходом к разработке эффективной лекарственной терапии может быть использование препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции. [13].

Принимая во внимание современную концепцию системного воспаления при ХОБЛ, ясно, что это заболевание будет способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний посредством негативного влияния на сосудистый эндотелий миокарда [14, 15]. Отрицательное влияние на эндотелий сосудистой стенки оказывают курение, длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка [16]. Исследования последних лет убедительно показали, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ увеличен в 2-3 раза и составляет ~50% от общего количества смертельных исходов [14, 17, 18]. Таким образом, ХОБЛ является одним из факторов сердечно-сосудистого риска [4].

Одной из основных составляющих в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ является развитие дисфункции эндотелия, представляющей собой нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение эндотелиальной дисфункции у больных с ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом [19-23]. Недавно выполнены исследования, посвященные изучению эндотелиальной дисфункции у больных с респираторными заболеваниями [24-26].

Ряд исследований подтвердил наличие связи между эндотелиальной дисфункцией и хро-

ническим персистирующим воспалением, которые играют ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ. Данные механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют становлению и прогрессированию АГ при ХОБЛ [15, 25].

В последнее время опубликованы результаты оценки применения цитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни, ИБС. У больных с АГ активно применяются цитопротекторы, что оказывает позитивное влияние на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную функцию, уровень артериального давления (АД), его суточный профиль, состояние сердца и сосудов [4, 6, 10, 17, 25, 27, 28]. Имеются публикации о влиянии мельдония в дополнение к базисной терапии на клиническое состояние, параметры функции сердца и легких, выраженность эндотелиальной дисфункции и качество жизни у пациентов с ХСН и ХОБЛ [29]. Однако до настоящего времени всесторонней оценки клинической эффективности применения цитопротекторов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ не проводилось.

Цель исследования – оценить состояние ряда морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование была включена группа пациентов (80 человек) с гипертонической болезнью. [30, 31].

Критерии включения:

- уровень артериального давления (АД) 160/100 мм рт. ст. и выше;
- наличие гипертрофии миокарда левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии;
- наличие хотя бы одного поражения органа-мишени;
- отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования.

Часть пациентов (40 человек) имели в сочетании с гипертонической болезнью хроническую обструктивную болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести (ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 (70%), ОФВ₁<80% от должного).

Все больные дали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия;
- наличие ассоциированных клинических состояний [30];
- выраженная стенокардия (III-IV функционального класса);
- выраженная сердечная недостаточность (II стадия);
- дисциркуляторная энцефалопатия (II стадия и выше);
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- психические заболевания;
- сахарный диабет;
- выраженное ожирение – индекс массы тела больше 40 кг/м^2 ;
- клинические проявления климакса;
- наличие противопоказаний или гиперчувствительности к исследуемым препаратам.

Возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил от 35 до 67 лет. Средний возраст был равен $48,3 \pm 1,1$ лет.

Гипертонический анамнез лиц, находившихся под наблюдением, составил от 4 до 17 лет, средняя длительность заболевания – $8,3 \pm 1,2$ лет.

Критерии рандомизации:

- возраст;
- пол;
- наличие или отсутствие курения.

Больные рандомизированы в четыре группы по 20 человек. Пациенты первой группы имели только АГ, второй – АГ и ХОБЛ. Обе группы получали традиционную терапию. В третьей группе (АГ) и четвертой группе (АГ и ХОБЛ) наряду с традиционной терапией назначался милдронат перорально $500 \text{ мг} \times 2 \text{ р/сут}$.

В течение 3 нед. проводились титрование дозы гипотензивных препаратов и коррекция АД. Оценка эффективности терапии и изменение доз препаратов осуществлялись под контролем офисного измерения АД и суточного мониторирования АД. Суточные дозы определялись гипотензивным эффектом, который оценивали по достижению целевых цифр АД к 3 неделе лечения. В исследование включались пациенты, получавшие комбинированную терапию двумя или тремя препаратами следующих групп: антагонисты кальция (амлодипин, 5-20 мг в сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, 4-8 мг в сутки), диуретики (индапамид, 2,5 мг в сутки). Необходимость назначения не менее двух и не более трех препаратов была связана с тем, чтобы исключить пациентов с легким и рефрактерным

течением артериальной гипертензии. Также данные варианты комбинированной терапии максимально соответствуют клиническим рекомендациям. Пациенты, страдающие АГ в сочетании с ХОБЛ, получали препараты с фиксированной комбинацией длительно действующих β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов. По потребности использовались короткодействующие β_2 -агонисты и антихолинергические препараты.

Обследование проводилось до начала лечения и через 6 месяцев после начала лечения. Обследование включало общеклиническое исследование, спирографию, эхокардиографию с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), г/м^2 , фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %, времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИРЛЖ), мс, отношения Е/А, исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД).

Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен с использованием как параметрической, так и непараметрической статистики. Характер распределения выборки определялся по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых группах оценивалась по критерию Манна-Уитни, критерию Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Достоверность динамики показателей определяли по t-критерию Стьюдента для парных измерений. Уровнем критической значимости (p) считали значения $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены некоторые показатели эхокардиографии в исследуемых группах. До начала исследования во всех группах существенно превышал норму ИММЛЖ. Стоит отметить, что у больных артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ ИММЛЖ был выше в сравнении с группами пациентов с артериальной гипертензией без ХОБЛ. Отклонение от нормальных показателей ВИРЛЖ и отношения Е/А свидетельствует о наличии у пациентов во всех группах диастолической дисфункции. Продолжительность ВИРЛЖ превышала норму и составляла от $114,9 \pm 1,4$ мс до $115,6 \pm 1,3$. Средняя величина отношения Е/А была меньше 1 ($0,97 \pm 0,03$ – $0,98 \pm 0,03$). Группы не отличались по величине указанных параметров ($p > 0,05$). Среднее значение ФВ ЛЖ до начала исследования также достоверно не отличалось во всех группах и составляло от $52,7 \pm 1,9\%$ до $51,4 \pm 2,1\%$.

Результаты пробы с реактивной гиперемией в исследуемых группах до начала лечения представлены в таблице 2. Исходные показатели ЭЗВД плечевой артерии не отличались во всех группах ($p>0,05$) и составили от $5,2\pm 1,4\%$ у боль-

ных артериальной гипертензией до $7,5\pm 1,3\%$ у больных артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ, что свидетельствует о наличии у всех пациентов эндотелиальной дисфункции.

Таблица 1

Table 1

Изменение некоторых параметров эхокардиографии у обследованных больных на фоне лечения

Changes in some echocardiography parameters in the examined patients during treatment

Срок Term	Группы больных Groups of patients	ИММЛЖ, г/м ² LVMMI, g/m ²	ВИРЛЖ, мс TIRLV, ms	Е/А	ФВ, % EF, %
До лечения Before treatment	АГ АН	153.4±2.5	114.9±1.4	0.97±0.02	52.7±1.9
	АГ и ХОБЛ АН+СОРД	158.2±2.1	115.6±1.3	0.98±0.03	51.4±2.1
	АГ милдронат АН mildronate	153.3±3.8	113.1±1.4	0.99±0.03	53.8±1.4
	АГ и ХОБЛ милдронат АН+СОРД mildronate	159.1±2.2	115.4±1.5	0.98±0.02	52.1±1.6
6-й месяц 6 th month	АГ АН	139.6±2.1 $p=0.027$	99.8±2.3 $p=0.021$	1.19±0.03 $p=0.032$	61.4±1.6 $p=0.029$
	АГ и ХОБЛ АН+СОРД	138.7±2.9 $p=0.031$	101.1±1.5 $p=0.024$	1.17±0.02 $p=0.029$	60.4±1.4 $p=0.035$
	АГ милдронат АН mildronate	135.1±2.1 $p=0.029$	96.3±1.3 $p=0.033$	1.23±0.01 $p=0.024$	64.4±1.4 $p=0.021$
	АГ и ХОБЛ милдронат АН+СОРД mildronate	130.4±1.9 $p=0.021$	93.2±1.4 $p=0.029$	1.26±0.02 $p=0.019$	67.1±1.7 $p=0.022$

Примечание: здесь и далее: p — достоверность различий между исходными значениями и полученными на фоне 6 мес. терапии.

Note: here and further: p – reliability of the differences between the baseline values and those obtained after 6 months of therapy; LVMMI – left ventricular myocardial mass index, TIRLV – time of isovolumic relaxation of the left ventricle.

Таблица 2

Table 2

Изменение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у обследованных больных на фоне лечения

Changes in endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in the examined patients during treatment

Срок Term	Группы больных Groups of patients	ЭЗВД плечевой артерии, % Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, %
До лечения Before treatment	АГ АН	5.2±1.4
	АГ и ХОБЛ АН+СОРД	7.5±1.3
	АГ милдронат АН mildronate	5.8±1.7
	АГ и ХОБЛ милдронат АН+СОРД mildronate	8.5±1.6
6-й месяц 6 th month	АГ АН	7.6±1.4
	АГ и ХОБЛ АН+СОРД	8.5±1.6
	АГ милдронат АН mildronate	11.9±1.7 $p=0.041$
	АГ и ХОБЛ милдронат АН+СОРД mildronate	15.5±1.5 $p=0.036$

На фоне проводимой терапии отмечено снижение ИММЛЖ во всех группах ($p < 0,05$). В группе, где применялась традиционная терапия у больных АГ ИММЛЖ уменьшился на 8,4%, у больных АГ и ХОБЛ уменьшился на 12,3%. В группах, где применялась гипотензивная терапия в сочетании с милдронатом, отмечалось более выраженное ($p < 0,05$) уменьшение параметра, которое составило 11,8 % у больных АГ и 18,0% у пациентов с АГ и ХОБЛ. Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, получавших милдронат, более существенное снижение ИММЛЖ было выявлено у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Уменьшение ВИРЛЖ отмечалось к 6 месяцу лечения во всех группах ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции левого желудочка. Наибольшее снижение ($p < 0,05$) отмечалось у коморбидных больных, получавших милдронат, – 19,2%, в меньшей степени у больных только артериальной гипертензией, получавших милдронат, – 14,9%, наименьшее при традиционной терапии – 13,1% (АГ), 12,5% (АГ и ХОБЛ).

Отношение Е/А увеличилось во всех рассматриваемых группах на фоне лечения ($p < 0,05$). В группе, где применялась традиционная терапия, у больных АГ Е/А возросло на 22,7%, традиционная терапия и милдронат – на 24,2%. В группе, где применялась традиционная терапия у больных АГ и ХОБЛ, Е/А возросло на 19,4%, традиционная терапия и милдронат – на 28,6%. Наибольшее Е/А было в группе больных АГ и ХОБЛ, где использовалась традиционная терапия с милдронатом ($p < 0,05$).

Прирост ФВ на фоне лечения отмечался во всех группах ($p < 0,05$). Наиболее выраженная динамика отмечалась в группах, где использовался милдронат – 19,7% (АГ), 29% (АГ и ХОБЛ).

ЭЗВД плечевой артерии (табл. 2) увеличилась лишь в группах, где на фоне традиционной терапии применялся милдронат. При этом более выраженный прирост ЭЗВД плечевой артерии отмечался у больных АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ выявлено более выраженное отклонение от нормы показателей, характеризующих морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы и эндотелиальную функцию. Указанный факт демонстрирует негативное влияние ХОБЛ на состояние органов-мишеней сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни, что объясняется взаимодействием бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, в том числе и наличием общих патогенетических цепочек [5, 6]. Включение в стандартную терапию гипертонической болезни цитопротектора милдроната, как было показано в ранних работах [32-34],

повышает ее эффективность, в том числе в плане влияния на состояние органов-мишеней.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ милдронат показывает большую эффективность в отношении ряда параметров, характеризующих состояние сердца и сосудов. Данный феномен можно объяснить тем, что имеющее место при ХОБЛ системное воспаление способствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний посредством негативного влияния на сосудистый эндотелий [14]. Милдронат реализует свое влияние на эффективность терапии преимущественно через воздействие на эндотелий сосудистой стенки.

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Применение милдроната в сочетании с традиционной терапией у больных гипертонической болезнью оказывает позитивное воздействие на состояние сердца и сосудов.
2. При наличии хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией положительное влияние милдроната выражено в большей степени.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовал основным этическим принципам согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хлебодарова Е.В. – разработка идеи и дизайна исследования, подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, статистический анализ результатов, написание текста, редактирование; Михин В.П. – консультант исследования, написание текста, утверждение окончательной версии для публикации; Хлебодаров Ф.Е. – подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста; Николенко Т.А. – анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Костина Н.Л. – анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Жилиева Ю.А. – анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитокоев А.М., Шульженко Л.В., Космачева Е.Д., Першуков И.В. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2020;60(5):115-122 [Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Namitokov A.M., Shulzhenko L.V., Kosmacheva E.D., Pershukov I.V. Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2020;60(5):115-122 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1020. EDN: BKBRRR
2. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbatto E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. de Miguel Díez J., Chancáfe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-312. DOI: 10.2147/COPD.S31236.
5. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798-807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
6. O'Donnell D.E., Webb K.A., Neder J.A. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract*. 2015;1:4. DOI: 10.1186/s40749-015-0008-8.
7. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Chalmers G.W., Dunn F.G., McMurray J.J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-139. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn013.
8. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;2(64):120-122 [Grigoryeva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. The place of chronic obstructive pulmonary disease in the development of the cardiovascular continuum. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2012;2(64):120-122 (in Russ.)]. EDN: PNBQNB.
9. Choudhury G., Rabinovich R., MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):101-130. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.007.
10. Patel A.R., Patel A.R., Singh S., Singh S., Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11(6):e4985. DOI: 10.7759/cureus.4985.
11. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Першуков И.В. Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством. *Кардиология*. 2020;60(9):84-91 [Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Kizhvatoва N.V., Nemtsova E.A., Pershukov I.V. *Kardiologiya*. 2020;60(9):84-91 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1263. EDN: NCNQZW.
12. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. *Пульмонология*. 2004;(1):7-34 [Chuchalin A.G. White Paper: Pulmonology. *Pul'monologiya*. 2004;(1):7-34 (in Russ.)]
13. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Зуева М.А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени. *Пульмонология*. 2009;(3):47-54 [Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Zueva M.A. Endothelial dysfunction and vascular remodeling in hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic targets. *Pul'monologiya*. 2009;(3):47-54 (in Russ.)]. EDN: KNVKHD.
14. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
15. Мартынов А.И., Танащян М.М., Малавин А.Г., Боголепова А.Н., Боровкова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Журавлева М.В., Захаров В.В. и др. Резолюция совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Терапия*. 2023;9(10):148-158 [Martynov A.I., Tanashyan M.M., Malyavin A.G., Bogolepova A.N., Borovkova N.Yu., Eliseeva L.N., Zhuravleva M.V., Zakharov V.V., et al. Resolution of the expert council "possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders". *Therapy*. 2023;9(10):148-158 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2023.10.148-158. EDN: TZWYWX.
16. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2007;6(6):305-309 [Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Management strategy for a cardiological patient suffering from COPD. Cardio-pulmonological relationships. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2007;6(6):305-309 (in Russ.)]. EDN: ODSVDZ.
17. Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г. Почему важна своевременная диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(3):47-50 [Kuznetsov A.N., Grigoryeva N.Yu., Sharabrin E.G. Importance of early diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and pre-*

- vention. 2011;10(3):47-50 (in Russ.)). DOI: 10.15829/1728-8800-2011-3-47-50. EDN: NQZWSF.
18. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G., Hart C.L., Gillis C.R., Hawthorne V.M. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313(7059):711-715. DOI: 10.1136/bmj.313.7059.711.
 19. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Барыкина И.Н., Ледяева А.А., Мазина Г.Г., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С. и др. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012;(1):113-116 [Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Barykina I.N., Ledyeva A.A., Mazina G.G., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasuk A.S., et al. Vascular rigidity and velocity of pulse wave propagation as bridgehead and target for pharmacotherapy. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2012;(1):113-116 (in Russ.)]. EDN: OWTYZP.
 20. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-1241. DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
 21. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-2678. DOI: 10.1161/hc4601.099485.
 22. Lüscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995;118 Suppl:S81-90.
 23. van Suylen R.J., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling differs in hypoxia- and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1423-1428. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9709050.
 24. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008;(1):45-50 [Geltser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Estimation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2008;(1):45-50 (in Russ.)]. EDN: ISFNCN.
 25. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):8-12 [Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):8-12 (in Russ.)]. EDN: VIIXNB.
 26. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D., McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1259-1265. DOI: 10.1164/rccm.200701-067OC.
 27. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. *Кардиология*. 2015;55(10):90-95 [Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and prospects. *Kardiologiya*. 2015;55(10):90-95 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.90-95. EDN: UYHOLX.
 28. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31 марта 2013 и конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379-472 [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF congress on December 7, 2012, at the SEHF board of directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC congress on September 25, 2013. *Russian heart failure journal*. 2013;14(7):379-472 (in Russ.)]. EDN: VHDBDT.
 29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):87-97 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical council*. 2022;16(6):87-97 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22. EDN: PSWLDB.
 30. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России 2020 г.). [Arterial hypertension in adults. *Clinical recommendations* (approved by the Ministry of Health of Russia in 2020) (in Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62>
 31. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L., Tsioufis K., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
 32. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):96-103 [Mikhin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Khlebodarov F.E., Koltsova O.N. Milidronate in cardiology practice - current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(1):96-103

- (in Russ.)). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-96-103. EDN: RCKGTF.
33. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2010;15(4):83–92 [Mikhin V.P., Khlebodarov F.E. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. *Russian journal of cardiology*. 2010;15(4):83–92 (in Russ.)]. EDN: MUENKZ.
34. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Применение милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца

и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):68-73 [Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Vasil'eva D.A., Gromnatskii N.I. Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):68-73 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699. EDN: AEWKXG.

Поступила в редакцию 08.03.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Хлебодарова Е.В., Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Николенко Т.А., Костина Н.Л., Жилыева Ю.А. Состояние морфофункциональных параметров левого желудочка и показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):12–20. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/02. EDN: GDBDNM.

STATE OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF LEFT VENTRICLE AND INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN COMBINATION WITH COPD ON BACKGROUND OF CYTOPROTECTIVE THERAPY

© Khlebodarova E.V.¹, Mikhin V.P.¹, Khlebodarov F.E.¹, Nikolenko T.A.¹, Kostina N.L.¹, Zhilyaeva Yu.A.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² Kurchatov Central District Hospital (Kurchatov CDH)

44, Red Square Str., Karl Liebknecht village, Kurchatovsky district, Kursk region, 307240, Russian Federation

One of the directions of clinical medicine is to study the effect of concomitant diseases of the bronchopulmonary system on the prognosis of diseases of the cardiovascular system.

Objective – to evaluate the state of a number of morphofunctional parameters of the cardiovascular system and endothelial dysfunction in patients with hypertension in combination with COPD on the background of cytoprotective therapy.

Materials and methods. The study included a group of patients (80 people) with hypertension, some patients (40 people) had moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension (FEV1/FVC <0.7 (70%), FEV1 <80% of the required). The age of the patients participating in the study, he ranged from 35 to 67 years old. The average age was 48.3±1.1 years. The hypertensive history of the persons under observation ranged from 4 to 17 years, the average duration of the disease was 8.3±1.2 years.

Results. The article analyzes changes in a number of morphofunctional parameters of the cardiovascular system and endothelial dysfunction in patients with hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease on the background of cytoprotective therapy. In patients with hypertension in combination with COPD, a more pronounced deviation from the norm of indicators characterizing the morphofunctional state of the cardiovascular system and endothelial function was revealed.

Conclusion. The use of mildronate in combination with traditional therapy in patients with hypertension has a positive effect on the condition of the heart and blood vessels. In the presence of chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension, the positive effect of mildronate is more pronounced.

Keywords: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, cardiocytoprotectors, mildronate.

Khlebodarova Elena V. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-4041-3848. E-mail: xlebodarovaev@kursksmu.net

Mikhin Vadim P. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@kursksmu.net

Khlebodarov Fedor E. – Dr. Sci. (Med.), Chief Physician of the Kurchatov CDH, Karl Liebknecht village, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-9298-1012. E-mail: rebus46@mail.ru

Nikolenko Tamara A. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7987-9000. E-mail: tomik7@yandex.ru

Kostina Nadezhda L. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2835-4762. E-mail: costinanl@yandex.ru

Zhilyaeva Yulia A. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, ORCID iD 0000-0002-3844-6062. E-mail: uliazhilyaeva85@yandex.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Russian Ministry of Health and corresponded to the basic ethical principles in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All patients voluntarily signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khlebodarova E.V. – development of the idea and design of the study, selection and analysis of literature, collection of material, data collection, analysis and interpretation of the obtained data, statistical analysis of the results, writing of the text, editing; Mikhin V.P. – consultant of the study, of the text, approval of the final version for publication; Khlebodarov F.E. – selection and analysis of literature, collection of material, data collection, analysis and interpretation of received data, writing text; Nikolenko T.A. – analysis and interpretation of data, writing text, editing; Kostina N.L. – data analysis and interpretation, text writing, editing; Zhilyaeva Yu.A. – data analysis and interpretation, text writing, editing.

Received 08.03.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Khlebodarova E.V., Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Nikolenko T.A., Kostina N.L., Zhilyaeva Yu.A. State of morphofunctional parameters of left ventricle and indicators of endothelial dysfunction in patients with hypertension in combination with COPD on background of cytoprotective therapy. *Humans and their health*. 2025;28(2):12–20. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/02. END: GDBDNM.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Первишко О.В., Фирсова В.Н., Киричек С.А., Ларина В.Г., Фирсов Н.А.*

Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)

Россия, 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

В обзор литературы включены исследования (отечественные и зарубежные) об особенностях инфекции мочевых путей (ИМП) у детей различных возрастных групп с учетом современных знаний об уропатогенах. Подходы к пониманию патогенетических механизмов воспалительного процесса изменились в связи с возможностью исследования микробного разнообразия с помощью секвенирования ампликона 16S рРНК. Следовательно, наши представления о клинических особенностях, подходах к терапии тоже требуют пересмотра.

Цель – анализ и обобщение литературных данных по этиологическим, клинко-лабораторным особенностям инфекций мочевых путей в детском возрасте.

Материалы и методы. Анализ научной литературы проводился на базах Pubmed, Scopus, Free Medical Journal с охватом публикаций за последние 10 лет.

Результаты. В статье приведены последние данные об этиологических и эпидемиологических особенностях ИМП с учетом половозрастных характеристик. Показано, что методы молекулярной лабораторной диагностики продолжают совершенствоваться, что включает в себя не только технологии точности определения вида и рода уропатогена, но и его вклад в особенности клинического течения ИМП. Определение микробного разнообразия с помощью метода секвенирования ампликона 16S рРНК в дальнейшем позволит ответить на вопросы о составе уробиома, количественных характеристиках у детей различных возрастных групп а следовательно, определить оптимальные подходы к лечению и профилактике. Дискуссионными остаются вопросы о назначении и длительности антибактериальной терапии, рассматриваются альтернативные подходы к терапии с использованием пищевых добавок на основе D-маннозы у пациентов с неосложненным течением ИМП, вызванных уропатогенными штаммами кишечной палочки.

Заключение. Внедрение современных молекулярных методов диагностики уропатогенов у детей с ИМП позволит ответить на вопросы особенностей клинического течения, показаний для применения антибактериальной терапии с учетом этиологического фактора.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; клиническая картина; лабораторная диагностика; уропатогены.

Первишко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии № 1, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0003-1083-2807. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Фирсова Виолетта Николаевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии № 1, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0001-9699-510X. E-mail: vela.firsova@mail.ru

Киричек Сергей Александрович – аспирант кафедры педиатрии № 1, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0009-0002-7440-8386. E-mail: kiricheksergejs@yandex.com

Ларина Виктория Геннадьевна – ординатор кафедры педиатрии № 1, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0009-0000-9698-3942. E-mail: viktoria_larina@list.ru

Фирсов Никита Алексеевич – лаборант кафедры педиатрии № 1, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0003-3642-5644. E-mail: knazovv@yandex.ru

Инфекция мочевых путей (ИМП) представляет собой воспалительный процесс уротелия, возникающий в разных отделах мочевого тракта и вызванный присутствием патогенных микроорганизмов в мочевыводящих путях [1]. Частота встречаемости ИМП за последние годы возросла с 18 до 35-100 случаев на 1000 детей в зависимости от возраста, пола и расы. Распространенность ИМП среди детского населения составляет 18 случаев на 1000 детей, чаще в возрасте до 3 лет [1, 2].

У детей грудного и раннего возраста ИМП является наиболее частой и тяжелой бактериальной инфекцией, которая фиксируется у 10-15% госпитализируемых детей и сопровождается стойкой высокой лихорадкой. В 30% случаев у пациентов в течение 6-12 месяцев после первого эпизода заболевания наблюдается рецидивирующее течение. Частота заболеваемо-

сти ИМП среди девочек достигает 8,4%, а среди мальчиков – 1,7% в первые шесть лет жизни [3]. В течение первого года жизни инфекции чаще встречаются у мальчиков, однако после младенческого периода заболеваемость значительно возрастает у девочек (табл. 1).

Возрастная группа рецидивирующего течения ИМП от 6 месяцев до 2 лет, также с преобладанием девочек в структуре заболевших. В 2 раза чаще у женского пола можно встретить самую распространенную аномалию почек – удвоение, единичные случаи утроения и удвоения почек. Данные анатомические особенности являются факторами нарушения уродинамики с последующим формированием длительного течения с периодами обострения [4].

В детском возрасте наиболее частый путь распространения ИМП считается восходящий, так как в непосредственной близости к уретре

Таблица 1

Table 1

Заболееваемость инфекциями мочевых путей (ИМП) у детей в зависимости от возраста и пола

Incidence of urinary tract infections (UTIs) in children depending on age and gender

Возраст Age	Мальчики Boys	Девочки Girls
0-1 год 0-1 year	Высокий уровень заболеваемости High incidence of illness	Наблюдается риск, но он ниже Risk is observed, but it's lower
1-3 года 1-3 years	Уровень заболеваемости снижается Incidence decreases	Заболееваемость начинает увеличиваться, достигая пика 2-3 года Incidence starts to increase, peaking at 2-3 years
4-6 лет 4-6 years	Риск остается низким Risk remains low	Заболееваемость продолжает быть высокой, связанная с анатомическими особенностями и активным образом жизни Incidence remains high, associated with anatomical features and an active lifestyle
7-12 лет 7-12 years	Уровень заболеваемости остается стабильным и низким Incidence remains stable and low	Заболееваемость остается высокой, особенно в период полового созревания Incidence remains high, associated with anatomical features and an active lifestyle
13-17 лет 13-17 years	Заболееваемость остается низкой, но может увеличиваться при наличии определенных факторов риска Incidence remains low, but may increase with certain risk factors present	Заболееваемость может увеличиваться из-за гормональных изменений и сексуальной активности Incidence may increase due to hormonal changes and sexual activity

расположены влагалище, промежность и прямая кишка.

При восходящем пути, после преодоления бактериями везикоуретрального барьера, наблюдается их активное размножение с выделением липополисахаридов, которые являются важным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, функционирующих как эндотоксин. Это приводит к активации иммунных реакций через Toll-подобные рецепторы (TLR) с последующим системным воспалительным ответом. Исследования показывают, что активация TLR4 в ответ на липополисахариды вызывает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), что стимулирует воспалительный ответ и может способствовать повреждению тканей мочевыводящих путей [5].

Фимбрии (или пилли), находящиеся на поверхности бактерий, играют критическую роль в адгезии к эпителию слизистой оболочки мочевых путей [6]. Тип 1 фимбрии связываются с маннозилированными эпитопами, такими как гликопротеин Тамма-Хорсфолла, что облегчает прикрепление к клеткам мочевого пузыря. Р-фимбрии распознают специфические эпитопы, что также способствует адгезии и колонизации. Гемолизины, являющиеся цитотоксичными белками, могут вызывать повреждение клеточных мембран, способствуя гибели клеток хозяина и увеличивая воспалительную реакцию.

Это может привести к дополнительным повреждениям в почках и мочевом пузыре, что, в свою очередь, усиливает клинические проявления заболевания и повышает риск возникновения рецидивов.

Гематогенный путь распространения инфекции мочевыводящих путей встречается значительно реже. В неонатальном периоде при развитии септицемии, а также у детей грудного возраста, такой путь инфицирования уропатогенами обусловлен нарушенными иммунными механизмами. Схожий механизм распространения используют такие микроорганизмы, как *Actinomyces spp.*, *Brucella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* [7].

По данным масштабного многоцентрового исследования «ДАРМИС-2023», проведенного в 29 медицинских центрах, выявлено сходство в этиологической структуре, сохраняющейся устойчивости *E. coli* к цефалоспорином, фторхинолонам, ингибиторозащищенным аминопенициллам при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей как в детской, так и во взрослой группе пациентов [8].

Механизмы формирования данной патологии имеют множество причин, одна из них – это особенности течения внутриутробного периода, определяющие уровень здоровья ребенка в последующие годы жизни. Известно, что формирование «микробного пейзажа» ребенка, а следовательно, наличие ИМП с преобладанием бактериального возбудителя, связаны с влияни-

ем микробиоты матери [9]. Изменения экологического равновесия у беременной женщины и в процессе родовой деятельности могут привести к появлению уропатогенов с устойчивыми антибактериальными свойствами.

Литературные источники, опубликованные до 2012 года, указывали на парадигму о стерильности мочи. Однако исследование, основанное на определении видового разнообразия в микробном сообществе путем 16S секвенирования, разрушило данное утверждение [10]. Определение видовых разнообразий бактерий, вирусов, грибов и их метаболитов в моче здорового человека сейчас характеризует собой понятие уробиом. В связи с этим взгляд на лабораторную диагностику, подходы к терапии, профилактике ИМП у детей требуют уточнений.

Цель данного обзора явилось обобщение литературных данных по этиологическим, клиническим и лабораторным особенностям инфекций мочевыводящих путей в детском возрасте.

Представленный обзор литературы содержит анализ научных публикаций российских и зарубежных авторов, посвященных основным этиологическим, клинико-лабораторным и лечебным аспектам инфекции мочевых путей в детском возрасте. Проведенный анализ научной литературы охватывает публикации за последние 10 лет из баз Pubmed, Scopus, Free Medical Journal.

Клиническая картина ИМП у детей различных возрастов имеет множество «масок». У новорожденных детей существует высокая вероятность бактериемии, что указывает на системное распространение инфекции, а следовательно, клинические проявления могут иметь неспецифический характер. На генерализованный процесс указывают нестабильная температура тела, ухудшение периферического кровообращения, вялость, раздражительность, эпизоды апноэ, судорожные приступы или метаболический ацидоз. Кроме того, возможно наблюдение симптомов интоксикации, таких как снижение аппетита, озноб, недомогание, плохая прибавка массы тела [11]. Неприятный запах мочи бывает редко, но считается более специфичным признаком ИМП.

В младенческом возрасте симптомы остаются преимущественно неспецифичными, при этом необъяснимая лихорадка порой является единственным проявлением инфекционного процесса. Температура характеризуется резкими подъемами выше 39°C с резистентностью к проводимой антипиретической терапии. К другим неспецифическим симптомам ИМП можно отнести капризность, раздражительность, избирательность в питании, снижение аппетита, задержку физического развития, периодическую рвоту, непостоянные боли в животе [12]. Дизу-

рические проявления могут включать изменение частоты мочеиспускания, сильный запах и дискомфорт при мочеиспускании. Слабая или прерывистая струя мочи может указывать на нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря или обструкцию с мочевыводящих путей, чаще отмечающихся у пациентов мужского пола [13]. Подтекание мочи или постоянная влажность подгузников могут свидетельствовать о наличии эктопированного мочеточника, что повышает риск возникновения ИМП.

После достижения 2-летнего возраста симптомы ИМП становятся более очевидными и специфичными. Воспалительные изменения в лоханке могут проявляться лихорадкой, ознобом, дрожью, рвотой, общим недомоганием, болью в боку или спине, а также болезненностью в области реберно-позвоночного угла [14]. Симптомы поражения нижних отделов мочевыводящих путей включают боль в надлобковой области, абдоминальные боли, дизурию, учащение позывов к мочеиспусканию, изменение прозрачности мочи с неприятным запахом, дневное недержание, недавно начавшийся ночной энурез и болезненность при пальпации надлобковой области [15]. Уретрит без цистита может проявляться дизурией без учащенного мочеиспускания.

Лабораторная диагностика ИМП основывается на обнаружении лейкоцитурии более 25 клеток в 1 мкл, или более 10-15 лейкоцитов в поле зрения, в также при выявлении бактериурии более 100000 микробных единиц/мл при посеве мочи на стерильность [1, 16]. По данным Американской академии педиатрии, положительный тест на лейкоцитарную эстеразу и наличие пиурии и/или бактериурии в клиническом анализе мочи является основанием для постановки диагноза ИМП детям в возрасте от 2 до 24 месяцев [17]. Подтверждение диагноза ИМП, по данным экспертов Европейского общества детской урологии (European Society for Pediatric Urology), основывается на определении роста числа микробных единиц до 1000 в 1 мл катетеризованного образца мочи [18].

Применялась и оценивалась методика ускоренного определения этиологии на основе лазерного светорассеивания. В частности, данный метод был использован при исследовании 106 образцов мочи и 42 проб диализата пациентов с различной патологией почек и мочевых путей в возрасте от 1 года до 16 лет [19]. В кратчайшие временные сроки (3-4 часа) были известны результаты посева сред по наличию или отсутствию бактериурии при минимальной концентрации возбудителя. Данный метод очень перспективен для возможности применения в детской практике с целью решения вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Применение противомикробных препаратов является первой линией в лечебной тактике данного заболевания, при этом рассматриваются вопросы о выборе стартовой терапии, длительности курсового лечения [20]. Использование антибактериальной терапии в ежедневной клинической практике начинается с эмпирического назначения препарата, однако выбор должен быть основан на верификации возбудителя и его чувствительности [21].

Отечественные ученые определили, что у детей с внебольничными ИМП представители рода *Enterobacteriales* составляют 88,1%, с преобладанием *Escherichia coli* (около 68,9%) и *Klebsiella pneumoniae* (9,8%). Наибольшую чувствительность изоляты *E. coli* в детской популяции имели к нитрофурантоину и фосфомицину (1,6%), из парентеральных антибиотиков – меропенем и амикацин. В то же время установлено, что устойчивость *E. coli* к цефалоспорином составляет около 20% [8].

В частности, в исследовании Hewitt I.K. et al. решили оценить эффективность короткого 5-го курса антибактериальной терапии в сравнении со стандартной схемой 10 дней приема [22]. Метод исследования включал рандомизированный контролируемый подход, в котором детей случайным образом распределяли на две группы, получавшие либо 5-дневный, либо 10-дневный курс антибактериальной терапии с последующим определением частоты рецидивов инфекции в течение 30 дней. Результаты продемонстрировали снижение частоты рецидивов у пациентов с коротким курсом антибактериальной терапии. В частности, частота обострений составила 2,8%, в то время как в группе пациентов с 10-дневным приемом антибиотиков она достигла 14,3%. Таким образом, можно сделать вывод, что 5-дневный курс лечения не уступает по эффективности 10-дневному курсу и может быть более предпочтительным вариантом лечения из-за меньшего количества рецидивов и возможного снижения побочных эффектов.

В то же время короткие курсы противомикробных препаратов приводят к селекции резистентных штаммов с более высокими свойствами патогенности. Основываясь на данных подходах, применение антибактериальной терапии как в детской практике, так и во взрослой популяции регламентировано длительностью приема не менее 7-10 дней [23].

Учитывая рост резистентности уропатогенов к антимикробной терапии, возрос интерес к неантибиотическим вариантам лечения распространенных инфекций. Альтернативным направлением в лечении неосложненных ИМП, вызванных *E. coli*, рассмотрена возможность использования пищевой добавки на основе D-маннозы (комплекс DAPAD: D-манноза, ли-

монная кислота, пребиотические волокна, астрагал и одуванчик) [24]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у женщин в менопаузе определило, что добавка DAPAD положительно повлияла на клиническое и бактериологическое разрешение симптомов, что подтверждали статистически значимые результаты на 6-й и 35-й дни приема [25]. Использование препарата «D-Маннозный суперкомплекс» (D-манноза, экстракт клюквы, толокнянка, магний) показало свою эффективность у женщин от 18 до 60 лет с подтвержденной инфекцией нижних мочевых путей. Результаты проведенного мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали высокую профилактическую направленность и достоверное снижение количества курсов антибактериальной терапии [26].

Использование данной пищевой добавки не применялось в детском возрасте, хотя данное направление можно рассматривать как весьма перспективное. Эти данные дополняются исследованием Wan K.S. et al., которые сосредоточились на профилактике ИМП у необрезанных мальчиков [27]. Авторы в своем исследовании рассмотрели влияние концентрированного сока клюквы на профилактику повторных эпизодов ИМП, при этом отмечено уменьшение количества повторных эпизодов заболевания. Проантоцианидины клюквы показали свое профилактическое действие в отношении грамотрицательных бактериальных патогенов.

В свете полученных данных об эффективности альтернативных методов проблема устойчивости к противомикробным препаратам поднимается вновь, требуя разработки новых подходов, определения показаний и длительности терапии, основываясь на современных подходах к изучению уробактериома.

Исследование микробного разнообразия с помощью секвенирования ампликона 16S рРНК определило взаимосвязь и двунаправленное влияние различных органов и систем, не исключение и связь «кишечник-почка».

Изучение 45 образцов мочи здоровых младенцев мужского пола выявило таксономически аннотированных видов микроорганизмов, таких как *Staphylococcus*, *Nocardiosis*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Shigella*. Определенные микроорганизмы, вероятно, соответствовали постоянному составу, при этом альфа разнообразие не зависело от путей родо-разрешения и не изменялось при применении антибактериальной терапии [28]. Количественные характеристики были также важны, в частности, уменьшение видового разнообразия микробиоты увеличивает частоту рецидивирующего течения ИМП у детей, что было под-

тверждено результатами исследования проб мочи 54 детей. В группе детей со скудным уробиомом (Индекс Симпсона = 0,03, Индекс Шеннона = 0,05, индекс Пьелу = 0,01) отмечена частота рецидивов более трех раз в год [29, 30].

Все описанное выше свидетельствует о том, что видовое разнообразие микроорганизмов поддерживает оптимальное гомеостатическое состояние в уробиоме и пересматривает наше понятие о бессимптомной бактериурии, нацеливая на изменение подходов к лабораторной диагностике, лечению и профилактике.

Опираясь на рекомендации Союза педиатров России, Швейцарские, Шведские консенсусные рекомендации по ИМП, стоит выделить следующие факторы риска возникновения ИМП [1, 30, 32] (рис. 1).

Женский пол заболевает ИМП чаще, так как этому способствуют анатомические особенности мочевыводящих путей: короткая широкая уретра; близость аноректальной области. Врожденные аномалии мочевыводящей системы и нарушение уродинамики – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и др., что препятствует нормальному оттоку мочи, приводят к увеличению давления в мочевом пузыре и повреждению уротелия. Лихорадка является ведущим клиническим симптомом,

особенно в группе пациентов первого года жизни. Катетеризация мочевого пузыря является дополнительным фактором для развития катетер-ассоциированных инфекций, приобретенных в стационаре. Это связано с травматизацией при постановке катетера и длительностью нахождения его в уретре, что вызывает до 40% первичных эпизодов ИМП. К рецидивирующему течению следует отнести повторные эпизоды заболевания с частотой 2-3 рецидива за последние 6 месяцев. Наличие факторов патогенности микроорганизмов, в частности, у уропатогенных *E. coli* – фимбрии, обеспечивает прикрепление и проникновение в уроэпителий с последующим образованием биопленок, поддерживающих хроническое воспаление [33, 34].

Таким образом, лечение инфекций мочевых путей (ИМП) у детей может представлять собой сложности, так как симптомы часто бывают неспецифичными. С одной стороны, избыточная диагностика способна привести к ненужному и потенциально необоснованному назначению антибактериальной терапии, увеличивающему устойчивость бактерий к антибиотикам. С другой стороны, недостаточная диагностика и задержка в лечении могут способствовать рецидиву инфекции и увеличению риска осложненного течения.

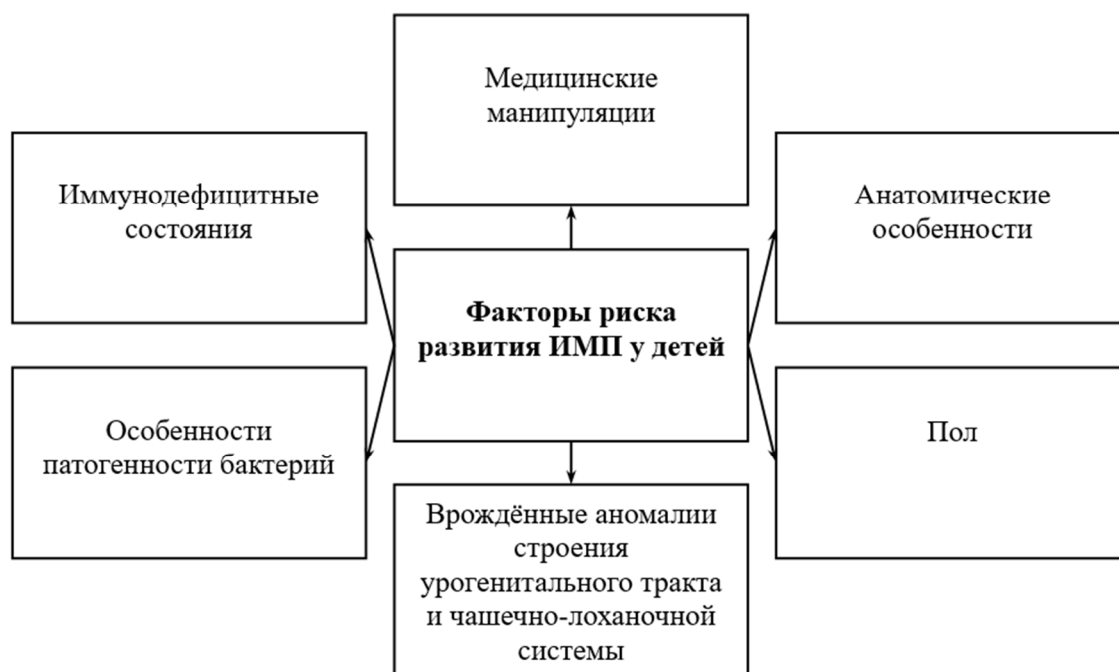


Рис. 1. Факторы риска развития инфекции мочевыводящих путей у детей.

Fig. 1. Risk factors for the development of urinary tract infection in children.

На основании проведенного анализа современной литературы отметим, что инфекции мочевых путей остаются наиболее частой бактериальной инфекцией среди детей раннего возраста, что требует особого внимания медицинского сообщества к проблеме своевременной и точной диагностики. Определение видового разнообразия в уробиоме путем 16S секвенирования позволило выявить микроорганизмы у здорового пациента, что поменяло наше представление о «стерильности» мочи. Изменение соотношений различных родов/видов микроорганизмов, определение ведущих уропатогенов у детей различных возрастных групп пока не ясны. Исследование измененного микробного разнообразия кишечника мочи может помочь выявить взаимосвязь оси «кишечник-почка».

Из-за растущего числа устойчивых бактерий и увеличения частоты инфекций мочевых путей, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, ведется поиск эффективных методов, не содержащих антибактериальной терапии. Таким образом, дальнейшие исследования этиологических особенностей, клинко-лабораторных характеристик у детей различных возрастных групп позволят сформировать подходы к терапии и профилактике ИМП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Первишко О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи; Фирсова В.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Киричек С.А. – сбор материала, анализ полученных данных; Ларина В.Г. – анализ полученных данных, подготовка текста; Фирсов Н.А. – анализ полученных данных, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации «Инфекция мочевых путей (КР–2024г.)», Москва, 2024. [Federal clinical guidelines "Urinary tract infection (KR–2024)", Moscow, 2024. (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/281_3
2. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В., Костюшина И.С., Зробок О.А., Сергеева Т.В., Цыгин А.Н. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):17-21 [Margiyeva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V., Kostyushina I.S., Zrobok O.A., Sergeyeva T.V., Tsygin A.N. Recommendations on diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):17-21 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i1.1509. EDN: VLAGHJ.
3. Boon H.A., Van den Bruel A., Struyf T., Gillemot A., Bullens D., Verbakel J.Y. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2021;19(5):437-446. DOI: 10.1370/afm.2684.
4. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. Лечение инфекции мочевыводящих путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(2):20-25 [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N. Treatment of urinary tract infections in children: what do we have today? Review of global and Russian guidelines. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):20-25 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190502. EDN: RCTRYE.
5. Воробьев А.А. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. Москва: МИА, 2004. 690 с. [Vorob'yev A.A. *Medical microbiology, virology and immunology*. Moscow: MIA, 2004. 690 p. (in Russ.)]
6. Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Генетические профили адгезии и адгезивная вариабельность уропатогенных штаммов *Escherichia coli*. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):481-490 [Kuznetsova M.V., Gizatullina Yu.S. Genetic adhesion profiles and adhesive variability of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infection and immunity*. 2021;11(3):481-490 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-GAP-1413. EDN: EDKMLC.
7. Глыбочко П.В., Морозова О.Л., Морозов Д.А., Щербак С.А., Казакова Е.С., Касьян И.А. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у детей с обструктивными уропатиями. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(2):442-446 [Glybochko P.V., Morozova O.L., Morozov D.A., Scherbakova S.A., Kazakova E.S., Kasjan I.A. Pathogens of urinary tract infections in children with obstructive uropathies. *Saratovskiy nauchno-meditinskij zhurnal*. 2010;6(2):442-446 (in Russ.)]. EDN: MWJMW.
8. Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Белашова М.А. и др. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(3):328-337 [Kozlov R.S., Palagin I.S., Ivanchik N.V., Trushin I.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Belashova M.A., et al. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study "DARMIS-2023". *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2024;26(3):328-337

- (in Russ.)). DOI: 10.36488/смаc.2024.3.328-337. EDN: KRZZBF.
9. Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(6):30-43 [Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S. The impact of vaginal microbiota on pregnancy and childbirth. *Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik*. 2020;27(6):30-43 (in Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43. EDN: OHFBPZ.
 10. Wolfe A.J., Brubaker L. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1479-1481. DOI: 10.1056/NEJMc1500257.
 11. Roilides E., Ashouri N., Bradley J.S., Johnson M.G., Lonchar J., Su F.H., Huntington J.A., Popejoy M.W., et al. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Versus Meropenem in Neonates and Children With Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(4):292-298. DOI: 10.1097/INF.0000000000003832.
 12. Méndez-Espinola B.M., Gallardo-Aravena E. Diagnosis of urinary tract infection in infants under 3 months with fever without a source: reliability of urinalysis and urine culture. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023;80(5):288-295. DOI: 10.24875/BMHIM.23000030.
 13. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Part 9, Chapter 308, Urinary Tract Infections. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st Edition. New York: McGraw-Hill, 2022. P. 2279-2287.
 14. Simões E Silva A.C., Oliveira E.A., Mak R.H. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):65-79. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.10.006.
 15. Hooton T.M., Gupta K. Urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):1028-1034.
 16. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей. Минздрав РФ, 2021 [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urinary tract infections. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russ.)].
 17. American Academy of Pediatrics. *Clinical Practice Guideline: Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months*. 2011.
 18. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C., Tekgül S.; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-558. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.007.
 19. Боронина Л.Г., Самагова Е.В., Устюгова С.С., Панова С.А., Куцевалова О.Ю. Ускоренное бактериологическое исследование мочи и диализата при диагностике инфекций мочевыводящих путей у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;(1):55-58 [Boronina L.G., Samatova E.V., Ustugova S.S., Panova S.A., Kutsevalova O.Yu. Accelerated bacteriological examination of urine and dialysate in the diagnosis of urinary tract infections in children. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2023;(1):55-58 (in Russ.)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-55-58. EDN: QGJIID.
 20. Fox M.T., Amoah J., Hsu A.J., Herzke C.A., Gerber J.S., Tamma P.D. Comparative effectiveness of antibiotic treatment duration in children with pyelonephritis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e203951. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3951.
 21. Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., Grozinsky-Glasberg S., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD003038. DOI:10.1002/14651858.
 22. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W., Ronfani L., Montini G. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139:e20163145. DOI: 10.1542/peds.2016-3145.
 23. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации*. Москва: Издательский дом «Уромедиа», 2020. 110 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. *Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines*. Moscow: Publishing house «Uromedia», 2020. 110 p.].
 24. Quattrone C., Manfredi C., Napolitano L., Ferraro A., Distefano C., Di Girolamo A., Sciorio C., Imperatore V., et al. D-Mannose Plus *Saccharomyces boulardii* to Prevent Urinary Tract Infections and Discomfort after Cystoscopy: A Single-Center Prospective Randomized Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(6):1165. DOI: 10.3390/medicina59061165.
 25. Salvatore S., Ruffolo A.F., Stabile G., Casiraghi A., Zito G., De Seta F. A Randomized Controlled Trial Comparing a New D-Mannose-based Dietary Supplement to Placebo for the Treatment of Uncomplicated *Escherichia coli* Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2023;9(4):654-659. DOI: 10.1016/j.euf.2022.12.013.
 26. Москвина З.В., Болдырева М.Н., Россоловская К.А., Евдокимов М.С., Платонова Д.В., Магомедов Ц.Г., Спивак Л.Г. Плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности суперкомплекса D-маннозы в профилактике рецидивирующих ИМП. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(3):149-161 [Moskvina Z.V., Boldyreva M.N., Rossolovskaya K.A., Evdokimov M.S., Platonova D.V., Magomedov Ts.G., Spivak L.G. Placebo-controlled clinical trial of the efficacy of D-mannose supercomplex in the prevention of recurrent UTIs. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):149-161 (in Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-3-149-161. EDN: HFDKXC.

27. Wan K.S., Liu C.K., Lee W.K., Ko M.C., Huang C.S. Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. *Altern Ther Health Med.* 2016;22(6):20-23.
28. Reasoner S.A., Flores V., Van Horn G., Morales G., Peard L.M., Abelson B., Manuel C., Lee J., et al. Survey of the infant male urobiome and genomic analysis of *Actinotignum* spp. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9:91. DOI: 10.1038/s41522-023-00457-6.
29. Kelly M.S., Dahl E.M., Jeries L.M., Sysoeva T.A., Karstens L. Characterization of pediatric urinary microbiome at species-level resolution indicates variation due to sex, age, and urologic history. *J Pediatr Urol.* 2024;20(5):884-893. DOI: 10.1016/j.jpuro.2024.05.016.
30. Kustrimovic N., Bilato G., Mortara L., Baci D. The Urinary Microbiome in Health and Disease: Relevance for Bladder Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1732. DOI: 10.3390/ijms25031732.
31. Buettcher M., Trueck J., Niederer-Loher A., Heining-er U., Agyeman P., Asner S., Berger C., Bielicki J., et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *European Journal of Pediatrics.* 2021;180:663-674. DOI: 10.1007/s00431-020-03714-4.
32. Lindén M., Rosenblad T., Rosenborg K., Hansson S., Brandström P. Infant urinary tract infection in Sweden - A national study of current diagnostic procedures, imaging and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(11):3251-3262. DOI: 10.1007/s00467-024-06415-4.
33. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610. DOI: 10.1542/peds.2011-1330.
34. Terlizzi M.E., Griboudo G., Maffei M.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 2017;8:1566. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01566.

Поступила в редакцию 21.12.2024

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Первишко О.В., Фирсова В.Н., Киричек С.А., Ларина В.Г., Фирсов Н.А. Современные представления об инфекции мочевых путей у детей (обзор литературы). *Человек и его здоровье.* 2025;28(2):21–29. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/03. EDN: HTPPSA.

CURRENT UNDERSTANDING OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

© Pervishko O.V., Firsova V.N., Kirichuk S.A., Larina V.G., Firsov N.A.

Kuban State Medical University (KubSMU)

4, Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Krasnodar krai, 350063, Russian Federation

This literature review encompasses both domestic and international studies on the characteristics of urinary tract infections (UTIs) in children of various age groups, taking into account contemporary knowledge of uropathogens. Approaches to understanding the pathogenetic mechanisms of the inflammatory process have evolved due to advances in microbial diversity research using 16S rRNA amplicon sequencing. Consequently, our understanding of clinical features and therapeutic approaches also requires revision.

Objective – to analyze and summarize the literature on the etiological, clinical, and laboratory characteristics of urinary tract infections in childhood.

Materials and methods. The analysis of scientific literature was conducted using databases such as PubMed, Scopus, and Free Medical Journal, covering publications from the last 10 years.

Results. The article presents the latest data on the etiological and epidemiological features of UTIs, considering age and gender characteristics. It is shown that molecular laboratory diagnostic methods continue to improve, encompassing not only technologies for the precise identification of uropathogen species and genera but also their contribution to the clinical course of UTIs. The determination of microbial diversity using 16S rRNA amplicon sequencing will further address questions regarding the composition of the urobiome, quantitative characteristics in children of different age groups, and, consequently, the determination of optimal approaches to treatment and prevention. The issues of prescribing and duration of antibiotic therapy remain debatable, with alternative therapeutic approaches, such as the use of D-mannose-based dietary supplements in patients with uncomplicated UTIs caused by uropathogenic strains of *Escherichia coli*, being considered.

Conclusion. The implementation of modern molecular diagnostic methods for uropathogens in children with UTIs will help address questions regarding the clinical course, indications for antibiotic therapy, and the consideration of etiological factors.

Keywords: urinary tract infection; clinical presentation; laboratory diagnostics; uropathogens.

Pervishko Olesya V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1083-2807. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru (corresponding author)

Firsova Violetta N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9699-510X. E-mail: vela.firsova@mail.ru

Kirichuk Sergey A. – Post-graduate student at the Department of Pediatrics No. 1, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-7440-8386. E-mail: kirichuksergejs@yandex.com

Larina Victoria G. – Resident of the Department of Pediatrics No. 1, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0000-9698-3942. E-mail: viktoria_larina@list.ru

Firsov Nikita A. – Laboratory assistant at the Department of Pediatrics No. 1, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3642-5644. E-mail: knazovv@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Pervishko O.V. – development of the concept and design of the study, editing, final approval for publication of the manuscript; Firsova V.N. – development of the concept and design of the study, editing; Kirichuk S.A. – collection of material, analysis of the data obtained; Larina V.G. – analysis of the obtained data, preparation of the text; Firsov N.A. – analysis of the obtained data, preparation of the text.

Received 21.12.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Pervishko O.V., Firsova V.N., Kirichuk S.A., Larina V.G., Firsov N.A. Current understanding of urinary tract infections in children (literature review). *Humans and their health*. 2025;28(2):21-29. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/03. EDN: HTPPSA.

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОГО КОМПЛАЕНСА И СВЯЗАННЫХ С НИМ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ И ДРУГИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© Никитин В.С., Маслова Н.Н., Тихонова Н.К.

Смоленский государственный медицинский университет (СГМУ)

Россия, 214019, Смоленская область, г. Смоленск, улица Крупской, д. 28

Цель – проанализировать и систематизировать результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли комплаентности и других психосоциальных факторов в развитии мозговой сосудистой катастрофы и других неврологических расстройств у взрослых людей.

Материалы и методы. В настоящий тематический обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной базе данных E-Library (Российском индексе научного цитирования, РИНЦ), а также зарубежных базах данных (PubMed, Google Scholar, Semantic Scholar). Кроме того, были проанализированы исследования, проведенные на базе Смоленского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России).

Результаты. Роль комплаентности и других психосоциальных факторов в возникновении и дальнейшем прогрессировании инсульта, других неврологических заболеваний, а также некоторых патологий, связанных с другими медицинскими областями, значительна и может быть использована для дальнейшего изучения.

Заключение. Обзор литературы показал, что приверженность лечению у пациентов с инсультом и другими неврологическими расстройствами остается низкой и варьируется в зависимости от типа заболевания. Большинство пациентов неврологического профиля не соблюдают режим приема лекарств из-за забывчивости, пропуска доз вне дома и трудностей, связанных с приемом медикаментов. Это приводит к снижению качества жизни больных, что требует дальнейших исследований и разработки стратегий повышения приверженности лечению, учитывающих специфику неврологических заболеваний.

Ключевые слова: медицинский комплаенс; соблюдение режима приема лекарств; врач; пациент; психосоциальные факторы; неврологические заболевания.

Никитин Владислав Сергеевич – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, СГМУ, г. Смоленск. ORCID iD: 0009-0002-8643-9681. E-mail: nikiti.vladislav2012@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Маслова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СГМУ, г. Смоленск. ORCID iD: 0000-0003-0183-5643 E-mail: maslovasm@yahoo.com

Тихонова Наталья Константиновна – д-р мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, СГМУ, г. Смоленск. ORCID iD: 0000-0003-1192-3305. E-mail: nktikhonova@mail.ru

Инсульт, или «мозговая атака», – это одна из основных причин инвалидности во всем мире. Это заболевание занимает второе место по уровню смертности [1]. И несмотря на имеющуюся общепланетарную установку, заключающуюся в принятии мер по снижению заболеваемости и распространенности инсульта, смертность продолжает увеличиваться [2]. Кроме того, по результатам работы российских ученых, инсульт и его последствия несут значительный социально-экономический ущерб государству из-за наличия высокой смертности, а также инвалидизации, приводящей к потере трудоспособного населения, перенесшего инсульт; их родственников, вынужденных ухаживать за больными и, как следствие, уменьшать свой вклад в экономику страны [3]. В связи с этим проблема выявления и коррекции факторов риска возникновения мозговой сосудистой катастрофы является актуальной как никогда.

Ученые всего мира давно подразделили эти факторы на некорректируемые (возраст, пол, генетическая предрасположенность) и корректируемые (АГ, дислипидемия, курение, поведенче-

ские факторы, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др). Особый интерес представляют те толчковые события, которые не связаны или имеют косвенную связь с медициной, но роль которых в прогрессировании ОНМК и других неврологических патологий бесспорна и велика. К этим параметрам относятся: комплаентность, когнитивные способности и уровень образования, семейные, стрессовые и профессиональные факторы, значимые события в жизни пациента и его социализация. Учитывая высокую клиническую значимость этих пусковых событий в возникновении и прогрессировании инсульта, а также других неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, интерес исследователей к изучению комплаенса и других психосоциальных факторов риска растет.

Нами был проведен обзор литературы, изучение данных научных опросов, целью которых были анализ и обобщение результатов фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли комплаентности и других психосоциальных факто-

ров в развитии мозговой сосудистой катастрофы и других неврологических расстройств у взрослых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск научной информации проводился в базах данных: Российском индексе научного цитирования (РИНЦ, <https://elibrary.ru/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Semantic Scholar (<https://www.semanticscholar.org/>). Кроме того, были проанализированы исследования, проведенные на базе Смоленского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО СГМУ).

Для поиска публикаций, включенных в настоящий обзор, были использованы следующие ключевые слова и их комбинации: медицинский комплаенс; соблюдение режима приема лекарств; врач; пациент; психосоциальные факторы; неврологические заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серьезной медицинской проблемой является низкий уровень комплаенса – соблюдения пациентами режима и схемы лечения [4]. Вопрос недостаточной приверженности к терапии весьма актуален для разных областей медицины, потому что от соблюдения комплаентности напрямую зависит эффективность лечения [5]. Исследования, проведенные на базе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, подтверждают это и говорят о том, что пациенты самых разных профилей имеют довольно низкий уровень комплаенса.

Так, например, анализ данных комплаентности пациентов некоторых лечебных учреждений и их отделений показал следующие результаты: в отделении хирургии ЧУЗ «КБ» «РЖД-Медицина» из 10 пациентов оказалось 20% комплаентных, 80% – некомплаентных; в отделении пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» из 15 обследуемых пациентов – 20% комплаентных, 80% – некомплаентных. В отделении хирургии ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» из 17 пациентов 47,1% комплаентных, 52,9% – некомплаентных. В Брянской области в отделении кардиологии ГБУЗ «Погарская ЦРБ» из 10 респондентов оказалось 20% комплаентных, 80% – некомплаентных.

Среди пациентов с хроническими заболеваниями примерно 33-50% не придерживаются долгосрочного режима приема лекарств, а среди пациентов с неврологическими расстройствами этот показатель составляет порядка 59% [6]. Хронические расстройства неврологического профиля (в том числе постинсультный период)

обычно требуют длительной фармакотерапии и нефармакологических методов лечения, и низкий комплаенс приводит к снижению качества терапии, увеличению сопутствующих заболеваний, ухудшению качества жизни пациентов, повышению частоты госпитализаций и уровня смертности. Соблюдение режима приема лекарств играет ключевую роль во вторичной профилактике у пациентов с неврологическими расстройствами, однако комплаенс этой группы пациентов невысок, что обуславливает актуальность исследования факторов, влияющих на соблюдение режима приема лекарств, и стратегий увеличения медицинского комплаенса.

К сожалению, сегодня необходимо признать, что существует много факторов, из-за которых пациент не соблюдает режим приема лекарственных средств. Основными из них являются: пол и возраст (у пациентов старше 65 лет и моложе 35 лет приверженность лечению ниже); характерологические особенности пациента, уровень его образования (отрицание заболевания, плохая память, «нетерпеливость», невысокие волевые качества, низкий уровень образования и интеллекта и др.); психические расстройства любого уровня: от невротических тревожно-депрессивных реакций на факт наличия заболевания, требующего лечения, до психотических расстройств и умственной отсталости; особенности течения заболевания (рефрактерность к лечению); правильный выбор препарата: с достаточно быстрой эффективностью (например, пациент не удовлетворен затянувшимся ожиданием антигипертензивного эффекта) и хорошей переносимостью; схемы лечения, в частности количество назначаемых препаратов, частота их приема в течение суток (сложная схема приема лекарств затруднительна для работающего пациента) и многие другие [7] (рис. 1).

Одним из важных факторов, влияющим на комплаентность является полипрагмазия. В медицинской энциклопедии термин «полипрагмазия» определяется как одновременное (часто необоснованное) назначение большого количества лекарств или лечебных процедур [8]. В настоящее время полипрагмазия (полифармакотерапия) является весьма актуальной проблемой. Использование большого количества различных лекарств часто приводит к уменьшению или отсутствию эффективности лечения, возникновению нежелательных побочных эффектов, частым госпитализациям и значительным расходам как для пациента, так и для здравоохранительной системы в целом [9]. По данным российского исследования, в котором были задействованы 282 пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, полипрагмазия была выявлена у 53,2% полиморбидных больных [10].



Рис. 1. Пять составляющих приверженности к лечению.

Fig. 1. Five components of adherence to treatment.

Фармакотерапия имеет важное значение для лечения неврологических заболеваний, однако в группе пациентов с эпилепсией уровень комплаенса по разным данным составляет от 26% до 79% [11]. Низкие показатели комплаенса связаны с более высоким риском приступов и смертности. Многочисленные зарубежные исследования показывают, что то же самое касается инсульта (61% пациентов некомплаентны), а также больных, занимающихся терапевтической профилактикой мигрени (лишь 20% соблюдают рекомендации врача).

Недостаточная информированность населения о факторах сердечно-сосудистого риска и их коррекции является основной причиной низкой приверженности лечению и профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [12]. За последние 30 лет было проведено много исследований на тему факторов сердечно-сосудистого риска (ФССР), результаты которых оказались неоднозначны. Так, например, одно из первых крупных исследований, проведенных среди пациентов специализированной клиники в Индии, показало, что примерно каждый пятый опрошенный не мог назвать ни один фактор риска развития инсульта. Почти половина респондентов не осознавала, что инсульт влияет

на функции мозга, и около 10% участников исследования считали, что народные методы лечения, такие как массаж, ароматические масла и рефлексотерапия, эффективны для лечения пациентов с ОНМК [13].

Очевидно, что возникновению инсульта способствуют многие ФССР, а пациенты с ОНМК коморбидны и имеют в анамнезе много различных заболеваний (в том числе АГ), нуждающихся в правильной и своевременной коррекции. Исследования на тему повышения приверженности, своевременной информированности и профилактики ИИ, проводившиеся в России, показывают, что к моменту развития инсульта доля пациентов, не принимавших антигипертензивные препараты, возростала: с 25,7% в течение последних двух лет до инсульта до 36,5% за две недели до его развития. При этом доля принимавших антигипертензивные препараты увеличивалась незначительно: с 53,5% в течение последних двух лет до 59,6% за две недели до инсульта [14]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что активные профилактические меры, направленные на максимальный контроль факторов риска (АГ, повышенный уровень холестерина, табакокурение), приводят к снижению заболеваемости сердечно-сосудис-

тыми заболеваниями, включая ишемический инсульт [15].

Данных о комплаентности у больных с инсультом в литературе немного. Однако известно, что во многих случаях вскоре после выписки из стационара больные вновь попадают в больницу, у них значительно возрастают риски повторного ИИ и летального исхода. Одной из причин является неэффективность лечения, из-за которой, по данным отечественных исследований, частота повторного инсульта достигает до 50% в течение 5 лет жизни после перенесенной цереброваскулярной катастрофы [16]. Для эффективной вторичной профилактики ишемического инсульта крайне важны приверженность лечению и готовность изменить образ жизни с целью устранения факторов сердечно-сосудистого риска.

Недостаточная осведомленность людей о симптомах инсульта также связана с низкой комплаентностью и профилактикой. Эффективность лечения острого ишемического инсульта часто снижается из-за поздней госпитализации, вызванной отсутствием или скудностью знаний населения о том, как правильно действовать при подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения [17].

Важным аспектом является правильное информирование пациента, который попал в больницу. Проведенное группой русских ученых исследование говорит о том, что у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, которые поступили в стационар и которым была предоставлена информация по поводу новой для них среды, особенностей лечения и течения заболевания, с наименьшей вероятностью развивались тревога и депрессия. В свою очередь, наличие тревоги, страха или депрессии снижает приверженность пациента к лекарственной терапии. У больных из-за депрессивного состояния может сформироваться «синдром пассивного суицида», вследствие которого пациенты под разными предлогами не покупают лекарства, не соблюдают предписанную доктором диету, ведут неправильный образ жизни. Этот синдром часто остается без внимания медицинских работников.

Кроме того, пациент может иметь предубеждения против приема лекарственных средств или тревожное, фобическое состояние по отношению к лекарствам, врачам, больнице или всему, что связано с доказательной медициной [18].

Медицинские работники являются одной из сторон, заинтересованных в уходе за пациентами, и играют важную роль в определении того, соблюдают ли пациенты предписания [19]. Когда врачи сосредотачиваются на динамике заболевания и вариантах лечения, пренебрегая вниманием к принятию пациентами методов лече-

ния, они не могут должным образом информировать пациентов о формуле, сроках, дозировке, частоте, побочных эффектах и стоимости назначенных лекарств, что негативно сказывается на комплаенсе. Поскольку именно пациенты являются основными заинтересованными сторонами в здравоохранении, при решении проблемы несоблюдения режима приема лекарств необходимо учитывать их потребности. Большой вклад в низкий уровень комплаенса вносят недостаток знаний о диагнозе и вариантах лечения, неграмотность, полипрагмазия, употребление алкоголя, культурные проблемы, религиозные убеждения, проблемы психического здоровья и социально-экономический статус.

Помимо этого, на соблюдение режима приема лекарств влияют характеристики самих медикаментов и особенности их приема, такие как фармацевтическая формула, дозировка, размер, частота использования и лекарственные формы. Также потенциальными препятствиями могут быть стоимость, сроки и побочные эффекты лечения.

Исследования выявили сотни факторов, влияющих на поведение пациентов в отношении своего здоровья, однако наиболее перспективным направлением является критический анализ факторов отношений между пациентом и врачом [20]. Одним из факторов, регулирующих поведение в отношении здоровья, является процессуальная справедливость: люди ценят то, как с ними обращаются, и качество процедур, которым они должны следовать, больше, чем результаты, достигнутые благодаря этим процедурам. Пациенты постоянно и тщательно оценивают, обращаются ли с ними справедливо, поэтому справедливое отношение является одним из ключевых факторов, регулирующих готовность людей сотрудничать и выбирать эффективные предложения для решения своих проблем. К примеру, по данным исследований пожилые пациенты, которые чувствовали, что с ними обращаются справедливо — описывающие своего врача как уважительного и заслуживающего доверия, были чаще честны с врачом и чаще выполняли его рекомендации относительно лечения. Также пациентам не нравились врачи, которые использовали медицинский жаргон, обращаясь с пациентами как с детьми или как с объектами.

Таким образом, роль комплаентности и других психосоциальных факторов в возникновении и дальнейшем прогрессировании инсульта, других неврологических заболеваний, а также некоторых патологий, связанных с другими медицинскими областями, значительна.

На основании проведенного обзора литературы и некоторых исследований можно сделать вывод о том, что приверженность лечению у пациентов с инсультом и другими неврологи-

ческими расстройствами остается низкой и варьируется в зависимости от типа заболевания. Большинство пациентов неврологического профиля не соблюдают режим приема лекарств из-за забывчивости, пропуска доз вне дома и трудностей, связанных с приемом медикаментов. Это приводит к снижению качества жизни больных, что требует дальнейших исследований и разработки стратегий повышения приверженности лечению, учитывающих специфику неврологических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Никитин В.С. – разработка и обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач); разработка дизайна; сбор и систематизация данных (сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы); написание текста рукописи; оформление рукописи; работа с графическим материалом; обобщение результатов исследования; формулировка выводов; интерпретация результатов исследования; Маслова Н.Н. – научное руководство; формулирование основных направлений исследования; разработка теоретических предпосылок; проверка полученной интерпретации результатов исследования; критический пересмотр текста рукописи; редактирование текста статьи; окончательное утверждение для публикации рукописи; Тихонова Н.К. – научное руководство, формулирование основных направлений исследования, разработка теоретических предпосылок; отслеживание воспроизводимости результатов; проверка полученной интерпретации результатов исследования; проверка графического материала; критический пересмотр текста рукописи; окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пеплоу Филип В., Мартинес Бриджит, Дамбинова С.А. *Биомаркеры инсульта*. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2022 г. 512 с. [Philip V. Peplow, Bridget Martinez, S.A. Dambinova.: *Biomarkers of stroke*. Moscow: GEOTAR Media, 2022 512 p. (in Russ.)]
2. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-448. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
3. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виноцкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8-2):5-15. [Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., Reznik A.V., Vinitskiy A.A., Derkach E.V. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2): 5-15. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20231230825. EDN: QEIVCM.
4. Sui W., Wan L.H. Association Between Patient Activation and Medication Adherence in Patients With Stroke: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol*. 2021;12:722711. DOI: 10.3389/fneur.2021.722711.
5. Бабин С.М., Шлафер А.М. *Комплаенс-терапия больных шизофренией*. Москва: Издательский дом «Городец», 2020 г. 160 с. [Babin S.M., Shlafer A.M. *Compliance therapy for patients with schizophrenia*. Moscow: Publishing house "Gorodets", 2020 160 p. (in Russ.)]
6. Junaid Farrukh M., Makmor Bakry M., Hatah E., Hui Jan T. Medication adherence status among patients with neurological conditions and its association with quality of life. *Saudi Pharm J*. 2021;29(5):427-433. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.04.003.
7. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Проблемы приверженности лекарственной терапии в медицинской реабилитации. *Доктор.Ру*. 2017;11:20-27 [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova Elena E. V., Ivanova G. E. Problems of adherence to drug therapy in medical rehabilitation. *Doctor.Ru*. 2017;11:20-27 (in Russ.)]. EDN: ZRXNAB.
8. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М. Полипрагмация у амбулаторных пациентов пожилого возраста. *Ульяновский Медико-биологический Журнал*. 2019;(2):16-22 [Panova E.A., Serov V.A., Shutov A.M. Polypharmacy in Elderly Outpatients. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2019;(2):16-22 (in Russ.)]. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-2-16-22. EDN: QYQLCB.
9. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмация: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический Архив*. 2016;88(12):94-102 [Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypharmacy: a clinical pharmacologist's view. *Therapeutic Archives*. 2016;88(12):94-102 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102. EDN: XROGJZ.
10. Изможерова Н.В., Попов А.А., Курьндина А.А., Гаврилова Е.И., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. Полиморбидность и полипрагмация у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):20-26 [Izmozherova N.V., Popov A.A., Kuryndina A.A., Gavrilova E.I., Shambatov M.A., Bakhtin V.M. Polymorbidity and polypharmacy in patients with high and very high cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):20-26 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-09. EDN: SKVXKQ.
11. Franke G.H., Nentzl J., Jagla-Franke M., Prell T. Medication Adherence and Coping with Disease in Patients from a Neurological Clinic: An Observational Study. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1439-1449. DOI: 10.2147/PPA.S311946.
12. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики

- и лечения. Москва: МЕДпресс-информ, 2018 г. 354 с. [Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Y. Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2018, 354 p. (in Russ.)]
13. Palipudi K.M., Morton J., Hsia J., Andes L., Asma S., Talley B., Caixeta .RD., Fouad H., et al. Methodology of the Global Adult Tobacco Survey - 2008-2010. *Glob Health Promot.* 2016;23(2 Suppl):3-23. DOI: 10.1177/1757975913499800.
 14. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С., Кижватова Н.В. Первые результаты Регистра инсульта в Краснодаре. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2001;101(2):26–30 [Kharakoz O.S., Kanorsky S.G., Shchelchkova I.S., Kizhvatova N.V. The first results of the Stroke Registry in Krasnodar. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2001;101(2):26–30 (in Russ.)]. EDN: SSGZZH.
 15. Галкин А.С., Баранцевич Е.Р., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Ковальчук В.В., Самус Н.Л., Фокина С.Б., Богатырева М.Д., Степаненко М.А. Возможности повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта с синдромом игнорирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10):30–34 [Galkin A.S., Minnullin T.I., Kovalchuk V.V., Fokina S.B., Stepanenko M.A., Barantsevich E.R., Gusev A.O., Samus N.L., Bogatyryova M.D. Possibilities of improving the effectiveness of rehabilitation of patients after stroke with neglect syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(10):30–34 (in Russ.)]. EDN: TGLSZF.
 16. Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Одинак М.М., Андреев Р.В., Коломенцев С.В., Скиба Я.Б. Первичная и вторичная профилактика атеротромботического инсульта. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019;(S3):195–196 [Golokhvastov S.Yu., Yanishevsky S.N., Tsygan N.V., Odnak M.M., Andreev R.V., Kolomentsev S.V., Skiba Ya.B.: Primary and secondary prevention of atherothrombotic stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;(S3):195–196 (in Russ.)]. EDN: MQEGPG.
 17. Ambawatte S.B., Weerathunga D.N., Dissanayake A., Somaratne S.C., Athukorala K., Wijewickrama P.S.A. Ischemic Stroke Subtypes: Socio-demographic Factors, Risk Factors, and Outcomes in Southern Sri Lanka. *Ethn Dis.* 2021;31(4):509–518. DOI: 10.18865/ed.31.4.509.
 18. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Проблемы приверженности к лекарственной терапии в медицинской реабилитации. *Доктор.Ру.* 2017;(11):19–26 [Shmonin A. A., Maltseva M. N., Melnikova E. V., Ivanova G. E. Problems of adherence to drug therapy in medical rehabilitation. *Doctor.Ru.* 2017;(11):19–26 (in Russ.)]. EDN: ZRXNAB.
 19. Aremu T.O., Oluwole O.E., Adeyinka K.O., Schommer J.C. Medication Adherence and Compliance: Recipe for Improving Patient Outcomes. *Pharmacy (Basel).* 2022;10(5):106. DOI: 10.3390/pharmacy10050106.
 20. Prusiński T. When does doctor's recommendation become patient's resolution? The regulatory potential of procedural justice in the context of compliance with medical advice and the treatment process. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1004994. DOI: 10.3389/fmed.2023.1004994.

Поступила в редакцию 29.10.2024
Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Никитин В.С., Маслова Н.Н., Тихонова Н.К. Роль медицинского комплаенса и связанных с ним психосоциальных факторов у пациентов с инсультом и другими расстройствами неврологического профиля. *Человек и его здоровье.* 2025;28(2):30–96. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/04. EDN: JQVYGE.

ROLE OF MEDICAL COMPLIANCE AND RELATED PSYCHOSOCIAL FACTORS IN PATIENTS WITH STROKE AND OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS

© Nikitin V.S., Maslova N.N., Tikhonova N.K.

Smolensk State Medical University (SSMU)

33, Krupskaya Str., Smolensk, Smolensk region, 214019, Russian Federation

Objective – to analyze and systematize the results of fundamental and clinical studies in recent years devoted to the study of the role of compliance and other psychosocial factors in the development of cerebral vascular catastrophe and other neurological disorders in adults.

Materials and methods. This thematic review includes available full-text publications obtained as a result of a literary search in the domestic (E-Library) Russian Science Citation Index (RSCI), as well as foreign databases (PubMed, Google Scholar, Semantic Scholar). In addition, studies conducted on the basis of the Smolensk State Medical University were analyzed.

Results. The role of compliance and other psychosocial factors in the occurrence and further progression of stroke, other neurological diseases, as well as some pathologies associated with other medical fields is significant and can be used for further study.

Conclusion. Based on the literature review, it can be concluded that the medical compliance of patients with neurological disorders is at a low level, which varies among different types of disorders. Most often, neurological patients do not follow the medication regimen due to forgetfulness, skipping doses outside the home and difficulties with taking medications. Patients who do not follow the medication regimen have low quality of life indicators, which requires further research and development of strategies to improve compliance, taking into account the specifics of neurological diseases.

Keywords: medical compliance; compliance with the medication regimen; doctor; patient; psychosocial factors; neurological diseases.

Nikitin Vladislav S. – Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Smolensk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-8643-9681. E-mail: nikiti.vladislav2012@yandex.ru (corresponding author)

Maslova Natalya N. – Dr.Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Smolensk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0183-5643. E-mail: maslovasm@yahoo.com

Tikhonova Natalya K. – Dr.Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare, SSMU, Smolensk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1192-3305. E-mail: nktikhonova@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The subjects received voluntary informed consent.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Nikitin V.S. – development and substantiation of the research concept (formulation of ideas, research goals and objectives); design development; collection and systematization of data (collection of literature data, analysis and generalization of literature data); writing the text of the manuscript; design of the manuscript; work with graphic material; generalization

of research results; formulation of conclusions; interpretation of research results; Maslova N.N. – scientific guidance; formulation of the main research directions; development of theoretical prerequisites; verification of the received interpretation of research results; critical revision of the text of the manuscript; editing of the text of the article; final approval for publication of the manuscript; Tikhonova N.K. – scientific guidance, formulation of the main research directions, development of theoretical prerequisites; tracking reproducibility of results; verification of the received interpretation of research results; verification of graphic material; critical revision of the text of the manuscript; final approval for publication of the manuscript.

Received 29.10.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Nikitin V.S., Maslova N.N., Tikhonova N.K. Role of medical compliance and related psychosocial factors in patients with stroke and other neurological disorders. *Humans and their health*. 2025;28(2):30–36. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/04. EDN: JQVYGE.

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СОМАТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

© Гаврилюк Е.В.¹, Байрамова Л.Ш.², Прибылова Н.Н.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Курская областная многопрофильная клиническая больница (КОМКБ)

Россия, 305007, Курская область, г. Курск, ул. Сумская, д. 45А

Цель – определить микробный пейзаж и провести оценку чувствительности и резистентности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у пациентов многопрофильного соматического стационара.

Материалы и методы. В работе представлены результаты 1203 посевов биологического материала (бронхиального аспирата, мокроты, плевральной жидкости и смывов с бронхов) у пациентов соматических отделений ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» за 2022-2023 гг., а также результаты исследования посевов на антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность к антимикробным препаратам.

Результаты исследования. Наибольшее количество положительных результатов микробиологического исследования было получено в мокроте (88,0%) и бронхиальном аспирате (80,1%), тогда как в плевральной жидкости и бронхиальных смывах положительных результатов было значительно меньше – 42,6% и 47,8%, соответственно. Лидирующие представители в биологических материалах пациентов соматических отделений занимали *Streptococcus pyogenes* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (15,6%), *Acinetobacter baumannii* (14,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1%), *Candida albicans* (6,7%), в то время как золотистый стафилококк наблюдался только в 4,2% образцов. *Streptococcus pyogenes*, выявленный у пациентов соматических отделений, был чувствителен к хлорамфениколу в 90% и клиндамицину в 89% и устойчив к эритромицину в 53% и азитромицину в 45%, в то время как в 71% случаев была отмечена промежуточная, т.е. частичная, чувствительность (резистентность) к левофлоксацину.

Заключение. Полученные результаты позволяют лечащему врачу выбирать наиболее эффективные и согласованные с утвержденными клиническими рекомендациями схемы для эмпирической антимикробной фармакотерапии у пациентов соматических отделений многопрофильного стационара.

Ключевые слова: антибактериальная фармакотерапия; антибиотики; антибиотикочувствительность; антибиотикорезистентность; многопрофильный соматический стационар.

Гаврилюк Евгения Викторовна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5904-2828. E-mail: ganneta@list.ru (автор, ответственный за переписку)

Байрамова Лия Шамсатдиновна – врач-клинический фармаколог отдела организации лекарственного обеспечения, КОМКБ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0009-5841-6811. E-mail: a_vgora89@mail.ru

Прибылова Надежда Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6788-518X. E-mail: pribylova_nadezda@mail.ru

Новые методы и технологии в области клинической фармакологии в настоящее время позволяют по-новому взглянуть на микробный пейзаж дыхательных путей и легочной ткани и его роль в патогенезе основных и сопутствующих нозологий соматических отделений многопрофильных стационаров [1-3]. Долгое время считалось, что легкие человека являются стерильной лишенной флоры средой, но в настоящее время уже является неоспоримым факт, что легкие человека постоянно подвергаются воздействию микробными агентами и продуктов их жизнедеятельности [2, 4, 5]. Природа микробиома легких и дыхательных путей сильно отличается от других микробных сообществ, населяющих наш организм, и в первую очередь для сравнения мы используем пищеварительную систему – кишечник [3, 5]. Установлено, что микробиом легких обладает низкой биомассой и

в нем преобладают динамические потоки микробной иммиграции и выведения из организма, что приводит к тому, что бактериальная нагрузка и состав микробиома являются изменчивыми по своей природе, а не фиксированными [1, 3, 4]. По мере изучения данного направления эволюционирует наше понимание микробного пейзажа легких и дыхательных путей, становится все более очевидным, что определенные патологические состояния могут нарушать взаимодействие микроорганизмов с хозяином и в конечном итоге влиять на патогенез основного и сопутствующих заболеваний [3-5].

Микробиом легких в условиях нормы и патологии часто представляют как маятник, который колеблется между двумя статическими состояниями – от дефицита микробов в дыхательных путях легких до устойчивой микробной колонизации [4, 5].

Не менее значимой проблемой в настоящее время является вопрос о резистентности к антимикробным препаратам в ряде областей медицины, в том числе и в клинической фармакологии [6, 7]. Проблема полирезистентности придает огромное социально-экономическое значение, и в ряде стран мира данный вопрос рассматривается как угроза национальной безопасности, т.к. антимикробная резистентность является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно, а к 2050 г. данная цифра может достичь значений в 10 млн человек [6-8].

В дополнение пандемия COVID-19 привела к взрывному росту использования антимикробных препаратов в Российской Федерации и во всем мире, что потенциально может привести к дополнительному косвенному давлению, способствующему отбору устойчивых к антибиотикам штаммов [9-12].

Поэтому особо актуальна в настоящее время необходимость в оценке микробного пейзажа в первую очередь у пациентов соматического профиля и анализе чувствительности и/или резистентности к антимикробным препаратам микрофлоры легких и дыхательных путей с целью разработки эффективных способов профилактики осложнений основного и сопутствующих заболеваний у данной категории пациентов [13, 14].

Цель исследования: определить микробный пейзаж и провести оценку чувствительности и резистентности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у пациентов многопрофильного соматического стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное микробиологическое исследование биоматериала 1203 проб бронхиального аспирата, мокроты, плевральной жидкости и смывов с бронхов у пациентов соматических отделений ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2022-2023 гг.

Забор биоматериала осуществлялся в первые сутки от поступления на стационарный этап лечения в ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» и включал в себя забор мокроты пациентом, аспират бронхиальный и смыв с бронхов при выполнении санационной и/или диагностической бронхоскопии, а также забор плевральной жидкости при проведении лечебно-диагностической пункции плевральных полостей. Пациенты, которые в анамнезе перед госпитализацией в ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» получали антимикроб-

ные препараты, исключались из проводимого исследования.

Выделение микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом, идентифицировали микроорганизмы методом масс-спектрометрии на масс-спектрометре VITEK MS (Франция).

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам осуществлялось на базе ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» согласно актуальной версии Рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [13, 15].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы MS Office Excel, с расчетом экстенсивных показателей. За уровень статистической значимости различий принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из соматических отделений ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» на микробиологическое исследование было направлено 1203 пробы биологических жидкостей стационарных пациентов. Наибольшее количество материала представлял бронхиальный аспират – 543 забора, что составило 45% направлений из отделения. Мокрота направлялась в 29% случаев, т.е. 357 заборов, плевральная жидкость исследовалась в 15% случаев – 190 заборов, а смыв из бронхов – в 9% случаев, т.е. 113 исследований (табл. 1).

Оценивая результаты микробиологического исследования материалов из соматических отделений, было установлено наибольшее количество положительных результатов при направлении на исследование мокроты и бронхиального аспирата (табл. 1). Так из 314 направлений на исследования мокроты положительных результатов было получено 357, что составило 88,0%, тогда как при исследовании 543 проб бронхиального аспирата в 435 случаях, т.е. в 80,1% случаев, был обнаружен микробный агент или их ассоциация (табл. 1).

Менее эффективным было исследование плевральной жидкости или смывов из бронхов, так как в менее чем половине случаев приходили положительные результаты (табл. 1). Из 190 направлений плевральной жидкости положительные были 81, что составило 42,6%, тогда как при направлении смывов из бронхов из 113 проб положительными были 54, что составило 47,8% (табл. 1). Оценивая в целом количество положительных исследований биологического материала из соматических отделений

Таблица 1

Table 1

Положительные посевы у пациентов соматических отделений (абс./%)

Positive crops in patients of somatic departments (abs./%)

Биоматериал Biomaterial	Всего Total	Положительные посевы Positive crops	%
Аспират бронхиальный Bronchial aspirate	543	435	80,1
Мокрота Sputum	357	314	88,0
Плевральная жидкость Pleural fluid	190	81	42,6
Смыв с бронхов Flushing from the bronchi	113	54	47,8
Всего Total	1203	884	73,5

Курской областной многопрофильной клинической больницы, из 1203 направлений патогенный или условно патогенный агент(ы) был(и) обнаружен(ы) в 884 случаях, что составило 73,5% (табл. 1).

Полученные результаты можно объяснить механизмом инвазии возбудителя через верхние дыхательные пути, бронхиальное дерево и в легочную ткань, именно поэтому максимально информативным и является мокрота или аспират бронхиального дерева, получаемый при проведении санационно-диагностической бронхоскопии [1, 8]. Именно мокрота и бронхиальный аспират являются важным источником и резервуаром патогена, идентификация которого позволяет скорректировать уже селективную антимикробную фармакотерапию [13].

Меньшая информативность смыва из бронхов, вероятно, обусловлена уже транслокацией микробного агента из бронхиального дерева в легочную ткань, при этом меньшее присутствие в плевральной жидкости свидетельствует о превалировании «асептического» плеврита, т.е. реактивного плеврита без присутствия патогена, что объяснимо тем, что появление экссудата в плевральных полостях и является основной причиной госпитализации в стационар данной категории пациентов.

При анализе положительных результатов при микробиологическом исследовании направленных материалов от пациентов соматических отделений было обнаружено 1057 патогенных или условно патогенных агентов (табл. 2).

Лидирующим представителем выявленного в микробном пейзаже у обследуемых пациентов был *Streptococcus pyogenes*, обнаруженный практически у каждого пятого пациента – 190 случаев, т.е. 18% от всех микробов (табл. 2). Вторым по частоте встречаемости является

Klebsiella pneumoniae (165 случаев, т.е. 15,6%), а замыкает тройку лидеров – *Acinetobacter baumannii* (158 случаев, т.е. 14,9%) (табл. 2).

Подбирая антимикробную терапию, лечащий врач должен отталкиваться от вида возбудителя, т.е. инфекционного агента, а также от его антимикробной чувствительности [7, 8]. Если до пандемии коронавирусной инфекции в случае бактериальной инфекции дыхательных путей врачами-терапевтами эмпирически назначали антибактериальную терапию, направленную на наиболее частых возбудителей – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* [16, 17], то по нашим данным из четырех лидеров остается лидером *Streptococcus pyogenes*, тогда как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes* не были выявлены в десятке и остались в разделе другие возбудители (табл. 2).

Появление *Klebsiella pneumoniae* в тройке лидеров, вероятно, обусловлено тем, что этот агент является наиболее частым продуцентом карбапенемаз, при этом большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов данного патогена относятся как раз к международным клонам «высокого риска» [1, 7]. Представительность *Acinetobacter baumannii* согласуется с данными Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), свидетельствующими о том, что данный патогенный агент является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций вообще, и не только у пациентов соматического профиля (16,8% по отношению к нашим 14,9%) [7].

Таблица 2

Table 2

Микробный пейзаж у пациентов соматического профиля (абс./%)

Microbial landscape in patients of somatic departments (abs./%)

Микроорганизм Microorganism	Количество Quantity	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	190	18,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	165	15,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	158	14,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	117	11,1
<i>Candida albicans</i>	71	6,7
<i>Proteus mirabilis</i>	65	6,1
<i>Candida sp.</i>	47	4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	44	4,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	34	3,2
<i>Escherichia coli</i>	19	1,8
<i>Streptococcus equi</i>	18	1,7
<i>Candida tropicalis</i>	16	1,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	15	1,4
<i>Proteus vulgaris</i>	15	1,4
<i>Klebsiella sp.</i>	13	1,2
<i>Candida glabrata</i>	13	1,2
<i>Acinetobacter sp.</i>	12	1,1
Другие Other	45	4,5
Всего Total	1057	100,0

Pseudomonas aeruginosa встретился в 117 направлениях, что составило 11,1%, тогда как 5-е и 6-е места занимают *Candida albicans* (71 случай, т.е. 6,7%) и *Proteus mirabilis* (65 случаев, т.е. 6,1%), соответственно (табл. 2).

Встречаемость *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* была реже 5% случаев, соответственно, 4,2%, 3,2% и 1,8% (табл. 2).

В течение последних 10 лет в Российской Федерации и в мире самой важной проблемой, связанной с возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей, является устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов пневмококков к β -лактамам и макролидам [6, 7]. Поэтому особенно было интересным определить чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выявленных в биологических жидкостях, направленных из соматических отделений (рис. 1).

Streptococcus pyogenes, выявленный у обследуемых пациентов, был чувствительный к хлорамфениколу в 172 (90%) и клиндамицину в 170 случаях (89%) и устойчив к эритромицину в 101 случае (53%) и азитромицину в 86 случаях (45%), при этом в 137 случаях (71%) отмечалась

промежуточная, т.е. частичная, чувствительность/устойчивость к левофлоксацину (рис. 1).

Klebsiella pneumoniae у пациентов соматических отделений чувствительна к тигециклину в 104 случаях (64%) и частично чувствительна в остальных 58 случаях (36%) и устойчив к цефтазидиму в 136 случаях (82%), цефотаксиму в 129 случаях (83%), меропенему в 105 случаях (64%) и триметоприму в 93 случаях (65%) (рис. 1).

Выявленный *Acinetobacter baumannii* в наших исследованиях был чувствителен в 88 случаях к тигециклину (58%) и в 41 случае к защищенному цефоперазону (цефоперазон-сульбактам) (39%) и устойчив к триметоприму в 146 случаях (87%) и в 141 случае к меропенему (94%) (рис. 1).

Pseudomonas aeruginosa была чувствительная во всех случаях, т.е. в 100%, к полимиксину В и в 47 случаях к фосфомицину (53%) и устойчива к меропенему в 98 случаях (80%) и амикацину в 41 случае (65%) (рис. 1).

Интересные результаты были получены при оценке антибиотикочувствительности и резистентности у *Staphylococcus aureus*, который был обнаружен лишь в 4,2% случаев выявления инфекционного агента у исследуемой группы пациентов (рис. 1). Так, чувствительность была

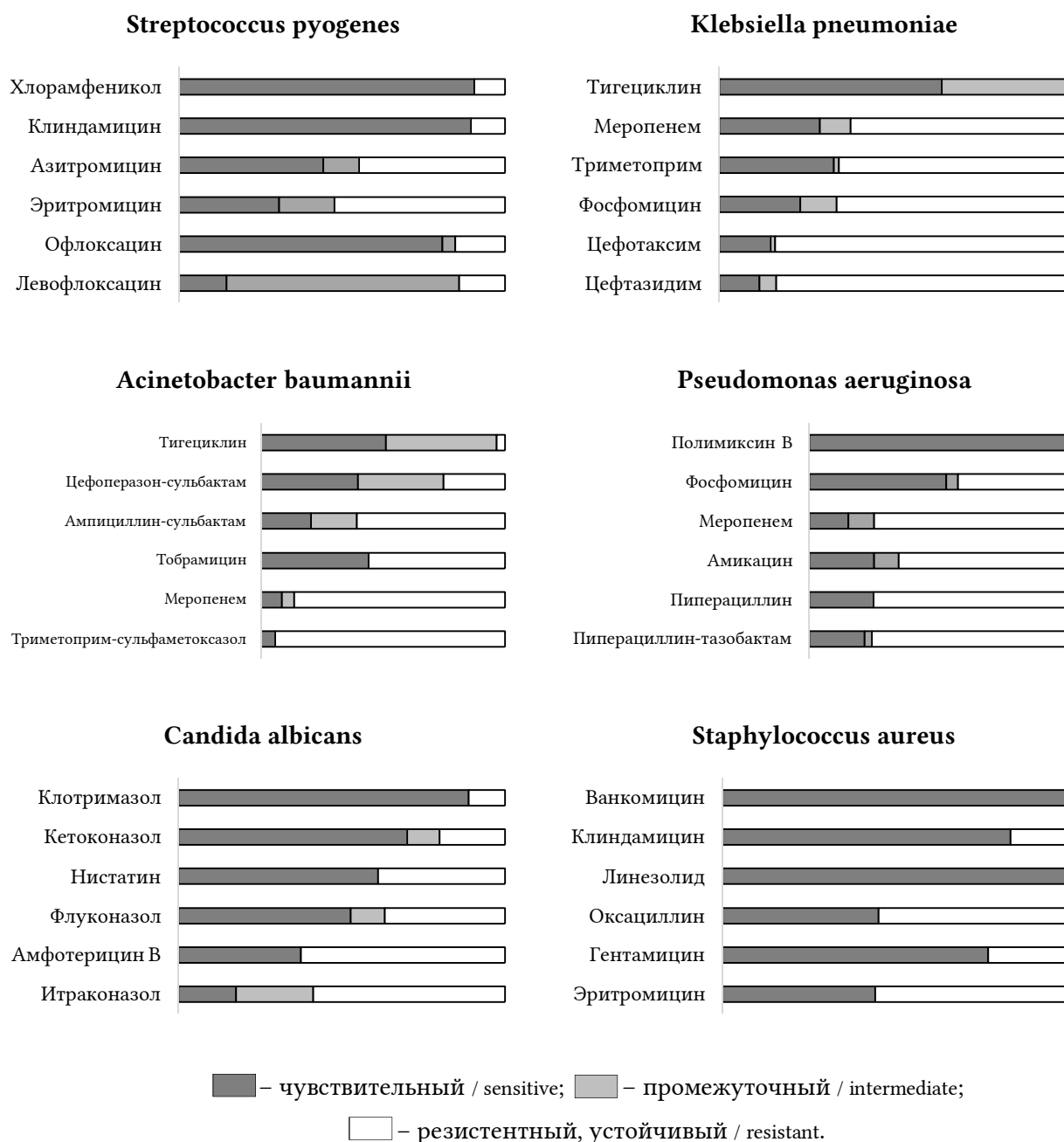


Рис. 1. Чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам (абс.).

Fig. 1. Sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (abs.).

определена к ванкомицину и линезолиду в 100% случаев, к клиндамицину в 31 случае (70%), к гентамицину в 17 случаях (77%), тогда как резистентность была установлена в 24 случаях из 44 к оксациллину (54%) и в 20 случаях из 43 к эритромицину (46%) (рис. 1).

Что касается грибковой микрофлоры, то выявленный *Candida albicans* был чувствителен к клотримазолу в 88% случаев (16 из 18) и к кетоконазолу в 70% случаев (14 из 20) и устойчив к итраконазолу в 58% случаев (10 из 17) и амфотерицину В в 62% случаев (10 из 16) (рис. 1).

В данной части исследования мы представили чувствительность и резистентность к ан-

тимикробным препаратам у пациентов соматических отделений, что необходимо учитывать для установления новых терапевтических мишеней для улучшения эффективности лечения данной категории пациентов. Если комплексно оценить чувствительность к конкретным антибиотикам вне зависимости от возбудителя, то у данной категории пациентов наиболее эффективным оказался ванкомицин (100% чувствительность у *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi*, *Staphylococcus haemolyticus*) и линезолид (97,8%), чуть менее эффективными являются клиндамицин (81,0%), офлоксацин (80,8%) и гентамицин (77,3%).

Наименее эффективными по уровню устойчивости микробных агентов является цефотаксим, устойчивость у которого зафиксирована в $83,8 \pm 7,3\%$, цефтазидим – с устойчивостью на уровне $83,4 \pm 6,2\%$, меропенем – $72,0 \pm 9,4\%$, пиперацillin – $68,7 \pm 8,6\%$ и оксациллин – $65,4 \pm 6,8\%$.

Полученные по антибиотикорезистентности и чувствительности результаты необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии пациентам соматического профиля и воздерживаться от применения таких препаратов, как цефотаксим, цефтазидим, меропенем, пиперацillin и оксациллин, тогда как препараты, такие как ванкомицин, линезолид, клиндамицин и офлоксацин, наоборот, сохранять в качестве препаратов-резерва.

Что касается противогрибковых препаратов при выявлении в качестве отдельного или сочетанного возбудителя у пациентов терапевтических отделений, наиболее эффективным может рассматриваться клотримазол, чувствительность к которому зафиксирована на уровне $66,8 \pm 8,9\%$, тогда как у амфотерицина В и итраконазола определена высокая устойчивость – $59,8 \pm 10,6$ и $78,4 \pm 9,8$, соответственно.

Полученные результаты позволяют лечащему врачу выбирать наиболее эффективные схемы для эмпирической антимикробной фармакотерапии у пациентов соматического профиля, но при этом выбор должен быть согласован с утвержденными клиническими рекомендациями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Гаврилюк Е.В. – разработка концепции и дизайна; Байрамова Л.Ш. – анализ и интерпретация данных; Прибылова Н.Н. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карпин В.А., Шувалова О.И. Микробиом респираторной системы в современной пульмонологии. *Флагман науки*. 2024;5(16):186-189 [Karpin V.A., Shuvalova O.I. Microbiome of the respiratory system in modern pulmonology. *Flagship of science*. 2024;5(16):186-189 (in Russ.)] DOI: 10.37539/2949-1991.2024.5.16.012. EDN: GXLGIM.
2. Lipinski J.H., Ranjan P., Dickson R.P., O'Dwyer D.N. The Lung Microbiome. *J Immunol*. 2024;212(8):1269–1275. DOI: 10.4049/jimmunol.2300716.
3. Sulaiman I., Wu B.G., Li Y., Tsay J.C., Sauthoff M., Scott A.S., Ji K., Koralov S.B., yet al. Functional lower airways genomic profiling of the microbiome to capture active microbial metabolism. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2003434. DOI: 10.1183/13993003.03434-2020.
4. Natalini J.G., Singh S., Segal L.N. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:222–235. DOI: 10.1038/s41579-022-00821-x.
5. Singh S., Natalini J.G., Segal L.N. Lung microbial-host interface through the lens of multi-omics. *Mucosal Immunol*. 2022;15(5):837-845. DOI: 10.1038/s41385-022-00541-8.
6. Мирзаханов С.М., Мирзаханов А.М. Анализ антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* у детей в отделении пульмонологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(1):70 [Mirzakhonov S.M., Mirzakhonov A.M. Analysis of antibiotic sensitivity and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* pathogens in children in the Department of Pulmonology. *Modern problems of science and education*. 2022;(1):70 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.31454. EDN: XCVCPY.
7. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1): 52-83 [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(1):52-83 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83. EDN: URHOQO.
8. Wu B.G., Sulaiman I., Tsay J.J., Perez L., Franca B., Li Y., Wang J., Gonzalez A.N., et al. Episodic aspiration with oral commensals induces a MyD88-dependent, pulmonary T-helper cell type 17 response that mitigates susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9):1099–1111. DOI: 10.1164/rccm.202005-1596OC.
9. Фесенко О.В., Синопальников А.И., Янина А.А., Токмулина Г.М. Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций в реальной практике. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):67–73 [Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I., Yanina A.A., Tokmulina G.M. Rational antibacterial therapy of respiratory infections in real practice. *Doctor.Ru*. 2020;19(5):67–73]

- ko O.V., Sinopal'nikov A.I., Yanina A.A., Tokmulina G.M. Sustainable Antibacterial Management of Respiratory Infections in Actual Practice. *Doctor.Ru*. 2020;19(5):67–73 (in Russ.)). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-67-73. EDN: QPOAIIH.
10. Акимкин В.Г., Тутьян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133–138 [Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Shulakova N.I., Voronin E.M. COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infectious diseases*. 2021;19(3):133–138 (in Russ.)). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138. EDN: XTWDKK.
11. Martin, C., Guzior, D.V., Gonzalez C.T., Okros M., Mielke J., Padillo L., Querido G., Gil M., et al. Longitudinal microbial and molecular dynamics in the cystic fibrosis lung after Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor therapy. *Respir Res*. 2023;24:317. DOI: 10.1186/s12931-023-02630-z.
12. Tunney M.M., Wark P. Long-term therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) in cystic fibrosis: improved clinical outcomes but infection and inflammation persist. *Eur Respir J*. 2023;62(2):2301008. DOI: 10.1183/13993003.01008-2023.
13. Ampulembang D.T., Handayani I., Kadir N.A. Bacterial Identification and Antibiotic Sensitivity Tests of COVID-19 Patients at ICU Wahidin Sudirohusodo Hospital. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2025;31(2):155–160. DOI: 10.24293/ijcpml.v31i2.2275.
14. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегодно). Смоленск: МАКМАХ, СГМУ, 2024. 192 с. [Russian recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2024-02. Year of approval (frequency of revision): 2024 (annual revision). Smolensk: MAKMAKH, SSMU, 2024. 192 p. (in Russ.)] URL: <https://www.antibiotic.ru/files/334/ocmap2024.pdf>
15. Bharadwaj A., Rastogi A., Pandey S., Gupta S., Sohal J.S. Multidrug-resistant bacteria: Their mechanism of action and prophylaxis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5419874. DOI: 10.1155/2022/5419874.
16. Рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01. Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр ежегодно). 2021. 225 с. [Recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2021-01. Year of approval (frequency of revision): 2021 (revision annually). 2021. 225 p. (in Russ.)]. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>
17. Nolley E.P., Sahetya S.K., Hochberg C.H., Hossen S., Hager D.N., Brower R.G., Stuart E.A., Checkley W. Outcomes among mechanically ventilated patients with severe pneumonia and acute hypoxemic respiratory failure from SARS-CoV-2 and other etiologies. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2250401. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50401.
18. Agyepong N., Fordjour F., Owusu-Ofori A. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings in Africa. *Frontiers in Tropical Diseases*. 2023;4:1–9. DOI: 10.3389/fitd.2023.1110125

Поступила в редакцию 11.04.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Гаврилюк Е.В., Байрамова Л.Ш., Прибылова Н.Н. Оценка антибиотикорезистентности и антибиотикочувствительности инфекционных агентов у пациентов многопрофильного соматического стационара после пандемии COVID-19. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):37–44. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/05. EDN: JSEFEW.

ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS OF A MULTIDISCIPLINARY SOMATIC HOSPITAL AFTER THE COVID-19 PANDEMIC

© Gavriliuk E.V.¹, Bayramova L.S.², Pribylova N.N.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital (KRMCH)

45A, Sumsкая Str., Kursk, Kursk region, 305007, Russian Federation

Objective – to determine the microbial landscape and evaluate the sensitivity and resistance of isolated microorganisms to antibacterial drugs in patients of a multidisciplinary somatic hospital.

Materials and methods. The paper presents the results of 1203 crops of biological material (bronchial aspirate, sputum, pleural fluid and bronchial flushes) in patients of the somatic departments of the Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital for 2022-2023, as well as the results of a study of crops for antibiotic sensitivity and antibiotic resistance to antimicrobials.

Results. The largest number of positive microbiological examination results were obtained in sputum (88.0%) and bronchial aspirate (80.1%), while there were significantly fewer positive results in pleural fluid and bronchial flushes – 42.6% and 47.8%, respectively. The leading representatives in the biological materials of patients in somatic departments were *Streptococcus pyogenes* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (15.6%), *Acinetobacter baumannii* (14.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.1%), *Candida albicans* (6.7%), while *Staphylococcus aureus* was observed only in 4.2% of samples. *Streptococcus pyogenes*, detected in patients with somatic departments, was sensitive to chloramphenicol in 90% and clindamycin in 89% and resistant to erythromycin in 53% and azithromycin in 45%, while in 71% of cases intermediate, i.e. partial, sensitivity (resistance) to levofloxacin was noted.

Conclusion. The results obtained allow the attending physician to choose the most effective and consistent with approved clinical recommendations regimens for empirical antimicrobial pharmacotherapy in patients with somatic departments of a multidisciplinary hospital.

Keywords: antibacterial pharmacotherapy; antibiotics; antibiotic sensitivity; antibiotic resistance; multidisciplinary somatic hospital.

Gavriliuk Evgeniia V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5904-2828. E-mail: ganneta@list.ru (correspondence author)

Bayramova Liya S. – Clinical pharmacologist of the Department of Organization of drug supply, KRMCH, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-5841-6811. E-mail: a_vrora89@mail.ru

Pribylova Nadezhda N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6788-518X. E-mail: pribylova_nadezhda@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Gavriliuk E.V. – concept and design development; Bayramova L.S. – analysis and interpretation of data; Pribylova N.N. – justification of the manuscript or review of critical intellectual content.

Received 11.04.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Gavriliuk E.V., Bayramova L.S., Pribylova N.N. Assessment of antibiotic resistance and antibiotic sensitivity of infectious agents in patients of a multidisciplinary somatic hospital after the COVID-19 pandemic. *Humans and their health*. 2025;28(2):37–44. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/05. EDN: JSEFEW.

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АДИПОНЕКТИНА У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МАЛОПОДВИЖНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

© Занин С.А., Поляков П.П., Цымбалов О.В.

Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)

Россия, 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Цель – изучить влияние транскраниальной электростимуляции на динамику концентрации адипонектина в крови на модели метаболического синдрома, ассоциированного с малоподвижным образом жизни, у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальные животные (n=180) – аутбредные самцы крыс линии Wistar (возраст 10-12 недель) – были разделены на 3 группы. Группа контроля (n=60) получала стандартный рацион и размещалась в клетках с плотностью посадки не менее 350 см² на крысу. Группа сравнения (n=60) и группа транскраниальной электростимуляции (n=60) получали диету, обогащенную жирами и фруктозой, а плотность посадки не превышала 270 см² на крысу. При этом в группе транскраниальной электростимуляции последняя проводилась ежедневно по 30 минут (сила тока 0,6 мА). Концентрация адипонектина оценивалась в крови животных на 30-й, 60-й и 90-й дни исследования.

Результаты. На 30-й день исследования оцениваемая концентрация статистически значимо (p=0,5) не отличалась между группами. К 60-му дню концентрация в группе транскраниальной электростимуляции превышала аналогичный показатель в группе сравнения на 38,2% (p=0,008; размер эффекта: $\varepsilon^2=0,2$ (95% ДИ от 0,04 до 0,5)). К 90-му дню исследования концентрация адипонектина статистически значимо (p=0,5) не отличалась между группами.

Заключение. Таким образом, транскраниальная электростимуляция может оказывать воздействие на динамику концентрации адипонектина у животных с обсуждаемой моделью патологии. Для интерпретации значения полученных результатов следует оценить их в контексте влияния транскраниальной электростимуляции на показатели углеводного, липидного обмена, концентрацию других адипокинов, интенсивность паравоспаления и степень активации противовоспалительных систем (в частности, опиоидергической) при обсуждаемой модели патологии.

Ключевые слова: транскраниальная электростимуляция; метаболический синдром; малоподвижный образ жизни; высококалорийная диета; адипонектин; адипокины.

Занин Сергей Александрович – канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0002-5667-0623. E-mail: zanin77@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Поляков Павел Павлович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0002-9532-0626. E-mail: palpal.p@yandex.ru.

Цымбалов Олег Владимирович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, КубГМУ, г. Краснодар. ORCID iD: 0000-0002-6203-9272. E-mail: kafedradetstom@ksma.ru

Ожирение без преувеличения можно назвать неинфекционной пандемией XXI века [1-3]. Негативное влияние избытка жировой ткани, из которой наибольшую опасность представляет абдоминальный (висцеральный) жир, затрагивает едва ли не все органы и системы [3, 4]. Среди прочего данное влияние включает в себя (но этим не исчерпывается): амплификацию атерогенеза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушения реологии и кислород-связывающей функции крови, инсулинорезистентность, формирование метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), церебromетаболических нарушений, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), гормональную дисфункцию (например, гиперэстрогению), повышение риска канцерогенеза, биомеханические эффекты избыточной массы тела (патологическая нагрузка на суставы, повышение внутрибрюшного давления,

компрессия нервов, сосудов, органов, снижение общей емкости легких) [5-9].

Центральное место в патогенезе этих нарушений занимает адипокиновый дисбаланс, который в первом приближении можно охарактеризовать как гиподисфункцию адипокинов, обладающих по большей части органопротективными функциями и, напротив, гипердисфункцию субстанций с противоположным действием (орексигенным, провоспалительным, прооксидантным, проапоптотическим и пр.) [10, 11]. Адипонектин относится к числу первых и обладает разнообразными положительными эффектами [12]. Взаимодействуя со своими рецепторами (Adipo R1, Adipo R2) на гепатоцитах, миоцитах скелетных мышц и сердца, эндотелии, лейкоцитах, фибробластах и прочих клетках, он запускает адаптивные внутриклеточные программы, обусловленные модуляцией АМФ-зависимой киназы/ сиртуинов, малых ГТФ-аз (Rab5), p38 митоген-активируемой протеинкиназы, фосфо-

инозитид-3-киназы/ протеинкиназы В, церамидной активности, рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором α , и прочих внутриклеточных посредников [12-14]. Результатом этого является ряд благоприятных эффектов на клеточно-тканевом (усиление экспрессии и экстернализации GLUT4, β -окисления, митохондриального биогенеза, торможение апоптоза, воспаления/паравоспаления, фиброза, замедление прогрессирования патологической гипертрофии миокарда) и организменном уровнях (нормализация инсулиночувствительности, углеводного и липидного обмена, снижение глюкозо- и липотоксических эффектов) [12, 13].

Коррекция нарушений баланса адипокинов является перспективной стратегией патогенетического лечения ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и смежных патологий. Повлиять на данное звено патогенеза могут, как показывают результаты экспериментальных и клинических работ, методы электрической неинвазивной стимуляции мозга [15-18]. Среди них заслуживает внимания транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) [19-21]. Ранее было показано воздействие данного лечебного метода на ряд патогенетических звеньев (подавление воспаления, стимуляция опиоидергической системы и пр.), которое потенциально может быть полезно в коррекции адипокинового дисбаланса и других нарушений, лежащих в основе ожирения, метаболического синдрома и диабета 2 типа [18, 22-24].

Цель исследования – изучить влияние транскраниальной электростимуляции на динамику концентрации адипонектина в крови на модели ожирения у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе вивария учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В исследование включены 180 аутбредных самцов крыс линии Wistar массой 200-250 г (возраст 10-12 недель).

Параметры содержания: 12-часовой световой день (07:00-19:00), температура $23 \pm 1^\circ\text{C}$, влажность 60-65%, свободный доступ к воде и корму. Все клетки оборудованы вентиляцией и древесной стружкой.

За 14 дней до начала эксперимента под комбинированным наркозом (тилетамин/золазепам – 20 мг/кг и ксилазин – 5 мг/кг крысам имплантировали титановые электроды (диаметром 1,5 мм) в подкожную клетчатку лобной и затылочной областей [25].

Животные были распределены на три группы. Группа 1 (контроль, $n=60$) получала стан-

дартный гранулированный корм (19,5% белка, 5% жира, 3000 ккал/кг, «Микс Лайн», Россия). Животные содержались в стандартных клетках с плотностью посадки не менее 350 см^2 на одно животное, что обеспечивало возможность свободной двигательной активности. В группах 2 ($n=60$) и 3 ($n=60$) моделировался метаболический синдром и малоподвижный образ жизни. Крысы размещались в клетках с плотностью посадки около 270 см^2 на одно животное, что ограничивало их передвижение на 30-40% от нормы (моделирование малоподвижного образа жизни), и получали рацион в соответствии с обогащенной фруктозой и жирами диетой: гранулированный корм с добавлением 8% казеина, 5% фруктозы и 17% свиного жира, 20% раствор фруктозы вместо воды (4170 ккал/кг) [26].

При этом в 3 группе (группа ТЭС-терапии) животным проводилась ТЭС-терапия в отличие от группы 2 (группа сравнения). Каждую группу разделили на три подгруппы (в каждой по 20 животных): А, В, С, – для забора материала на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента соответственно. Критерии исключения: масса тела за пределами 200-250 г, видимые патологии, воспаление в зоне имплантации электродов.

Для проведения ТЭС в группе 3 использовали аппарат «ТРАНСАИР-03» («Центр транскраниальной электростимуляции», Россия) с параметрами: биполярные импульсы $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота 70 Гц, продолжительность 30 мин/сут [27]. Группы 1 и 2 подвергались «псевдостимуляции» (аппарат отключен).

За 16 часов до эвтаназии прекращали кормление животных. Наркоз проводили комбинацией тилетамин/золазепам (20 мг/кг) и ксилазина (5 мг/кг). После торакотомии забирали по 5-6 мл крови из правого предсердия в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови. После этого материал хранился при температурном режиме -80°C .

Концентрацию адипонектина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора SEA605Ra (Cloud-Clone Corp., КНР), следуя инструкциям производителя. Оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре Filter Max F5 (США), а автоматическую промывку планшетов осуществляли системой Hydro Flex M8/2 (Tecan, Австрия).

Анализ данных методами статистики и графическое представление осуществлялось при помощи среды R (R: A Language and Environment for Statistical Computing R», версия 4.4.0, R Core Team, Австрия) [28]. По Шапиро-Уилку была испытана гипотеза о нормальном распределении количественных данных. Результаты были описаны в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3).

Одномерное сравнение описанных выше групп производилось посредством критерия Краскела-Уоллиса (R-пакет: `coin`) [29]. Описание размера эффекта производилось при помощи ϵ^2 (R-пакет: `gcompanion`) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Размер эффекта интерпретировался следующим образом: $<0,08$ – малый; от 0,08 до 0,26 – умеренный; $\geq 0,26$ – большой. При необходимости выполнялся апостериорный анализ по Данну (R-пакет: `dunn.test`) с коррекцией на множественные сравнения по Беньямини-Йекутили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация адипонектина у животных трех групп на 30-й день исследования представлена на рисунке 1. Как можно видеть, изучаемый

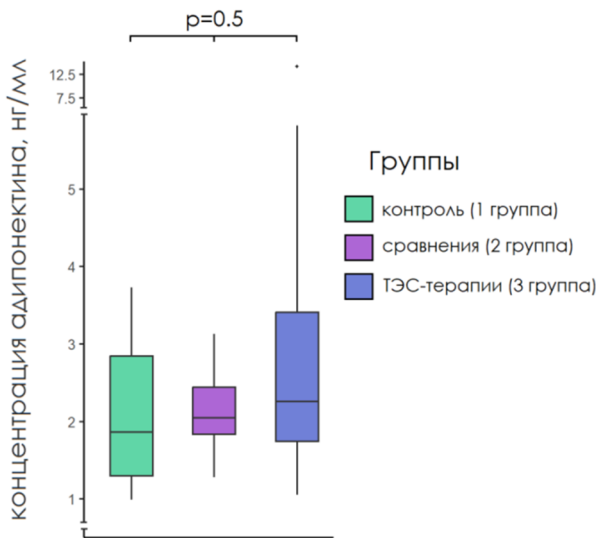


Рис. 1. Концентрация адипонектина на 30-й день исследования (группы 1А, 2А, 3А).

Fig. 1. The concentration of adiponectin on the day 30 of the study (groups 1A, 2A, 3A).

показатель в группе ТЭС-терапии статистически незначимо (при сравнении трех групп: $p=0,5$; $\epsilon^2=0,02$ (95% ДИ от 0,001 до 0,2)) превышал таковой в группе сравнения на 10,3%.

К концу второго месяца (рис. 2) исследование этот эффект усилился: концентрация адипонектина в группе ТЭС-терапии статистически значимо ($p=0,008$; $\epsilon^2=0,2$ (95% ДИ от 0,04 до 0,5)) на 38,2% превысила аналогичный показатель группы сравнения. В группе сравнения не наблюдалось подобной положительной динамики.

К концу третьего месяца концентрация адипонектина была сопоставима ($p=0,5$; $\epsilon^2=0,02$ (95% ДИ от 0,002 до 0,2)) во всех трех группах (рис. 3).

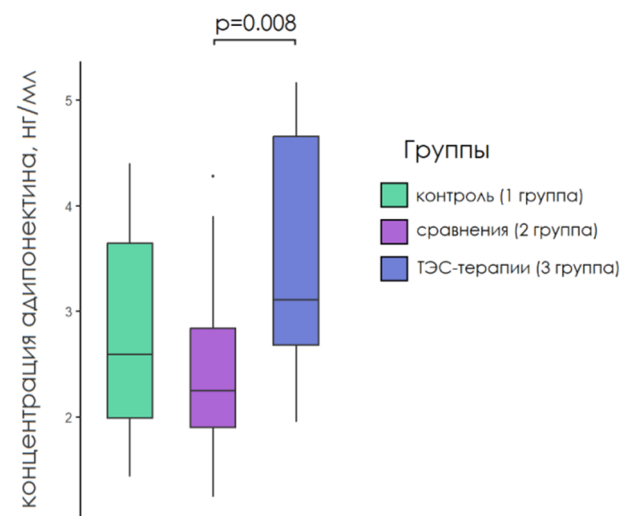


Рис. 2. Концентрация адипонектина на 60-й день исследования (группы 1В, 2В, 3В).

Figure 2. Adiponectin concentration on day 60 of the study (groups 1B, 2B, 3B).

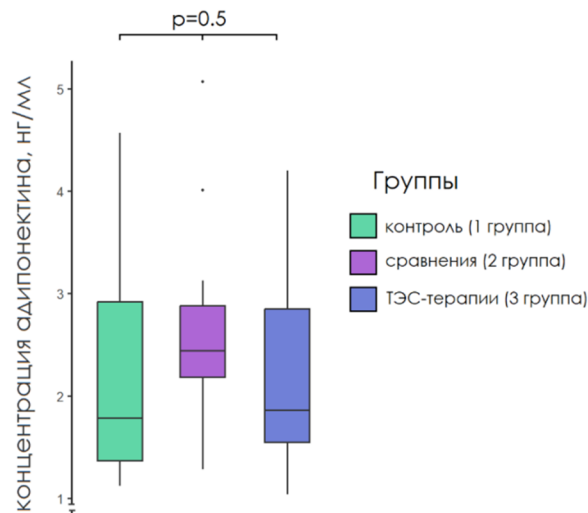


Рис. 3. Концентрация адипонектина на 90-й день исследования (группы 1С, 2С, 3С).

Fig. 3. Adiponectin concentration on day 90 of the study (groups 1C, 2C, 3C).

Представленные данные, по нашему мнению, указывают на возможность коррекции адипокинового дисбаланса (в частности, его важнейшего компонента – гипофункции адипонектина) транскраниальной электростимуляцией. Благоприятное влияние на метаболизм лабораторных животных и человека обнаружены и при изучении других методов неинвазивной стимуляции мозга. Так, Surowka A.D. et al. (2018 г.) показали влияние tDCS на пищевые поведенческие паттерны животных, которое сопровождалось объективными субклеточными изменениями заинтересованных регионов мозга, выявленными посредством рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения [30]. Исследовано благоприятное воздействие данного метода на углеводный и липидный метаболизм и патогенез сопряженных с его нарушениями патологий (например, на модели МАЖБП), а также способность tDCS модулировать интенсивность паравоспаления у животных с моделью ожирения. Одним из саногенетических механизмов в основе этих изменений, как показали Ziombert-Lisiak A. et al. (2022 г.), может быть благоприятное воздействие электрической стимуляции на микробиом (в частности, повышение доли Firmicutes и снижение Bacteroidetes) и его взаимодействие с макроорганизмом [10]. Помимо экспериментального контекста обсуждаемые эффекты tDCS изучались и у человека. Например, в ряде работ показано влияние tDCS на концентрацию глюкозы крови, на интенсивность ее утилизации клетками здоровых добровольцев, на гедонистический аспект пищевого поведения и т.д. [31, 32]. Изучаются эффекты tDCS у пациентов с ожирением, в частности в отношении выраженности голода и гиперфагии (см., например, мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных Gouveia F.V. et al. (2021 г.)) [33]. Транскраниальная электростимуляция также изучалась в контексте ожирения и метаболического синдрома, в частности оценивалось влияние лечебного метода на вегетативную дисфункцию, нейрофизиологические нарушения, лабораторные показатели углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности, перекисного окисления липидов, воспаления и пр. [22, 34].

Эти благоприятные эффекты, по-видимому, обусловлены (среди прочего) коррекцией адипокинового дисбаланса, которая, как мы показали в настоящей работе, также сопряжена с неинвазивной стимуляцией мозга. Для обоснования данной гипотезы следует комплексно оценить динамику показателей углеводного, липидного обменов, концентрацию других адипокинов, интенсивность паравоспаления, степень

активации противовоспалительных систем (в частности, опиоидергической) на модели ожирения и саногенетические эффекты ТЭС-терапии в этом контексте.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено Этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 94 от 10.11.2020 г.). Все эксперименты соответствовали принципам ARRIVE и актуальным стандартам работы с лабораторными животными, включая Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» и ГОСТ 33216-2014 «Требования к проведению работ с использованием экспериментальных животных».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Занин С.А. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Поляков П.П. – анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Цымбалов О.В. – анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бондарева Э.А., Трошина Е.А. Ожирение. Причины, типы и перспективы. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):174-187 [Bondareva E.A., Troshina E.A. Obesity. Reasons, features and prospects. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):174-187 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet13055. EDN: BRPHRR.
2. Муркамилов И.Т., Ыманкулов Д.С., Сабирова А.И., Райимжанов З.Р., Сабиров И.С., Хакимов Ш.Ш., Юсупова З.Ф., Юсупова Т.Ф. и др. Ожирение в XXI веке. Распространенность, фенотипы, варианты течения и последствия. *Бюллетень науки и практики*. 2024;10(4):268-303 [Murkamilov I., Ymankulov D., Sabirova A., Raimzhanov Z., Sabirov I., Khakimov Sh., Yusupova Z., Yusupova T., et al. Obesity in the 21st Century. Prevalence, Phenotypes, Course Variants and Consequences. *Bulletin of Science and Practice*. 2024;10(4):268-303 (in Russ.)]. DOI: 10.33619/2414-2948/101/34. EDN VIYUAE.

3. Evans M., de Courcy J., de Laguiche E., Faurby M., Haase C.L., Matthiessen K.S., Moore A., Pearson-Stuttard J. Obesity-related complications, healthcare resource use and weight loss strategies in six European countries: the RESOURCE survey. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(8):750-757. DOI: 10.1038/s41366-023-01325-1. EDN: EGOLKV.
4. Антонова К.В., Танащян М.М., Раскуражев А.А., Спрышков Н.Е., Панина А.А., Лагода О.В., Аметов А.С., Трошина Е.А. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(1):68-78 [Antonova K.V., Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Spryskhov N.E., Panina A.A., Lagoda O.V., Ametov A.S., Troshina E.A. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):68-78 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet13019. EDN: ZLNYDR.
5. Трошина Е.А., Терехов П.А. Гипогонадизм и висцеральное ожирение у мужчин — полноправные компоненты метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(1):84-91 [Troshina E.A., Terekhov P.A. Hypogonadism and visceral obesity in men are full-fledged components of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):84-91 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12980. EDN: QSZMAZ.
6. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Шелудько В.С. Диагностическая ценность лептина для выявления стеатоза печени у женщин с ожирением в постменопаузе. *Медицинский Совет*. 2024;(15):210-214 [Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Sheludko V.S. The diagnostic value of leptin for the detection of liver steatosis in postmenopausal obese women. *Medical Council*. 2024;(15):210-214 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-353. EDN: UARKAM.
7. Подопригора М.В., Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О. Кислородтранспортная функция крови у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и содержание аспросина. *Клиническая патофизиология*. 2024;30(4):90-93 [Podoprighora M.V., Zinchuk V.V., Al-Jebur Jaafar Sh.O. Oxygen transport function of blood in individuals with type 2 diabetes mellitus and asprosin content. *Clinical pathophysiology*. 2024;30(4):90-93 (in Russ.)]. EDN: WPMQYN.
8. Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О., Глуткина Н.В. Кислородсвязывающие свойства крови при инсулинорезистентности с различным содержанием аспросина. *Биомедицинская химия*. 2023;69(2):133-139 [Zinchuk V.V., Al-Jebur J.S.O., Glutkina N.V. Oxygen-binding properties of blood in insulin resistance with different asprosin content. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2023;69(2):133-139 (in Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20236902133. EDN: JQMIPO.
9. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Алфёрова В.И. Влияние ожирения на формирование и развитие рака. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):205-214 [Mustafina S.V., Vinter D.A., Alferova V.I. Influence of obesity on the formation and development of cancer. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):205-214 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet13025. EDN: HGLCXT.
10. Würfel M., Blüher M., Stumvoll M., Ebert T., Kovacs P., Tönjes A., Breitfeld J. Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. *Biomedicines*. 2023;11(5):1427. DOI: 10.3390/biomedicines11051427. EDN: HGLCXT.
11. Zinchuk V.V., Al-Jebur J.S.O. Oxygen-Dependent Aspects of Asprosin Action. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2024;60(2):818-828. DOI: 10.1134/S0022093024020297. EDN: YFVHWK.
12. Han Y., Sun Q., Chen W., Gao Y., Ye J., Chen Y., Wang T., Gao L., et al. New advances of adiponectin in regulating obesity and related metabolic syndromes. *J Pharm Anal*. 2024;14(5):100913. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.12.003. EDN: CIGCNR.
13. Begum M., Choubey M., Tirumalasetty M.B., Arbee S., Mohib M., Wahiduzzaman M., Mamun M.A., Uddin M.B., et al. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2213. DOI: 10.3390/life13112213. EDN: HHOOMA.
14. Занин С.А., Чабанец Е.А., Каде А.Х., Поляков П.П., Трофименко А.И., Занина Е.С. Адипонектин как основной представитель адипокинов: роль в патологии, возможности ТЭС-терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):455-461 [Zanin S.A., Chabanets E.A., Kade A.Kh., Polyakov P.P., Trofimenko A.I., Zanina E.S. Adiponectin as the main representative of adipokines: role in pathology, possibilities of TES-therapy. *Medical news of the North Caucasus*. 2022;17(4):455-461 (in Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17110. EDN: XRZZWM.
15. Ziomber-Lisiak A., Talaga-Cwiertnia K., Sroka-Oleksiak A., Surówka A.D., Juszcak K., Szczerbowska-Boruchowska M. Repetitive transcranial direct current stimulation modulates the brain-gut-microbiome axis in obese rodents. *Pharmacol Rep*. 2022;74(5):871-889. DOI: 10.1007/s43440-022-00401-z. EDN: YOKMWP.
16. Alipoor A., Mohammadi R. Does Electrical Brain Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Technique Reduce Blood Sugar in Patients with Type 2 Diabetes? *Iran J Public Health*. 2023;52(12):2701-2702. DOI: 10.18502/ijph.v52i12.14332. EDN: WWGMNR.
17. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Чередникова К.А., Логачева О.А., Тимофеева С.В., Николаева Н.В., Новикова Е.П. Использование современных методов активации мозговых функций у пациентов с ожирением (обзор литературы). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2024;101(6):54-61 [Bolotova N.V., Filina N.Yu., Cherednikova K.A., Logacheva O.A., Timofeeva S.V., Nikolaeva N.V., Novikova E.P. Application of modern methods for activation of brain functions in obese patients (literature review). *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2024;101(6):54-61 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort202410106154. EDN: GLKSCJ.
18. Малыгин А.В., Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Трусов С.В., Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция. Москва: Индрик, 2021. 224 с. [Malygin A.V., Hadarcev A.A., Tokarev A.R., Naumova E.M., Valentinov B.G., Trusov S.V., Lebedev V.P. *Transcranial Electrostimulation*. Moscow: Indrik, 2021. 224 p. (in Russ.)]. EDN: HJRYPK.
19. Беляева В.А., Датиева Л.Р., Газзаева Н.А., Иванов Д.В. Повышение спортивной результативно-

- сти под воздействием комплексного применения транскраниальной электростимуляции и препаратов серотонина у борцов вольного стиля. *Курортная медицина*. 2024;(4):77-83 [Belyaeva V.A., Datieva L.R., Gazzaeva N.A., Ivanov D.V. The increase in sports performance through combined transcranial electrostimulation and serotonin supplements with freestyle wrestlers. *Resort medicine*. 2024;(4):77-83 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2304-0343-2024_4_77. EDN: RADUDM.
20. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Эффективность метода транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(4):62-69 [Khabarov S.V., Khadartseva K.A., Panshina M.V. The effectiveness of the transcranial electrical stimulation method in obstetrics and gynecology. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2021;98(4):62-69 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort20219804162. EDN: TTFIHQ.
 21. Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kurdiyan M.S., Komiariets O.V., Garifulina L.M., Meshcheryakova I.Yu. Using transcranial magnetic therapy in combination with electrostimulation for correcting neuroendocrine-immune disorders in obese boys. *Russian Open Medical Journal*. 2022;11(1):111. DOI: 10.17116/kurort20219804162. EDN: TCSTLJ.
 22. Барыльник Ю.Б., Болотова Н.В., Левит С.В., Райгородский Ю.М., Черевашенко Л.А., Черевашенко И.А. Психические, вегетативные и нейрофизиологические нарушения у больных с ожирением и их коррекция с помощью транскраниальной электростимуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):52-56 [Baryl'nik Yu.B., Bolotova N.V., Levit S.V., Raigorodskii Yu.M., Cherevashchenko L.A., Cherevashchenko I.A. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):52-56 (in Russ.)]. EDN: PIVGOP.
 23. Марченко В.А., Кочергин Н.Г., Додина М.И. Возможности транскраниальной электростимуляции в лечении больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(2):209-217 [Marchenko V.A., Kochergin N.G., Dodina M.I. Transcranial electrical stimulation (TES) in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(2): 209-217 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/dv625756. EDN: VJDTAV.
 24. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромушин В.А. Транскраниальная электростимуляция в лечении психосоматических расстройств у работников промышленного предприятия. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(2):39-44 [Khadartsev A.A., Tokarev A.R., Tokareva S.V., Hromushin V.A. The role of transcranial electrostimulation in the treatment of psychosomatic disorders in industrial workers. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2019;96(2):39-44 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort20199602139. EDN: NKTXUV.
 25. Чабанец Е.А., Каде А.Х., Цымбалов О.В., Трофименко А.И., Ким Г.Г. Эффекты транскраниальной электростимуляции на системное воспаление при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023;16(2):87-94. [Chabanets E.A., Kade A.Kh., Tsyymbalov O.V., Trofimenko A.I., Kim G.G. Effects of transcranial electrical therapy on systemic inflammation in a high-fat fructose diet. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):87-94 (in Russ.)]. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-87-94. EDN: OIMOEX.
 26. Чабанец Е.А., Каде А.Х., Гайворонская Т.В., Ким Г.Г., Трофименко А.И. Влияние транскраниальной электростимуляции на состояние углеводного обмена на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(3):54. [Chabanets E.A., Kade A.Kh., Gayvoronskaya T.V., Kim G.G., Trofimenko A.I. The effect of transcranial electrotherapy on the state of carbohydrate metabolism on the background of a high-fat fructose diet. *Modern problems of science and education*. 2023;(3):54 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.32592. EDN: YKOBJE.
 27. Чабанец Е.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Ким Г.Г., Крутова В.А. Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром: экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(3):65-75 [Chabanets E.A., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kim G.G., Krutova V.A. Antiatherogenic Potential of Transcranial Electrical Stimulation in a High-Fructose/High-Fat Diet: Experimental Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(3):65-75 (in Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75. EDN: XSNKSF.
 28. Xu S., Chen M., Feng T., Zhan L., Zhou L., Yu G. Use ggbreak to Effectively Utilize Plotting Space to Deal With Large Datasets and Outliers. *Front. Genet*. 2021;12:774846. DOI: 10.3389/fgene.2021.774846. EDN: CYLEQM.
 29. Hothorn T., Hornik K., van de Wiel M.A., Zeileis A. A Lego system for conditional inference. *The American Statistician*. 2006;60(3):257-263. DOI: 10.1198/000313006X118430.
 30. Surowka A.D., Ziomber A., Czyzycki M., Migliori A., Kasper K., Szczerbowska-Boruchowska M. Molecular and elemental effects underlying the biochemical action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2018;195:199-209. DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.061. EDN: YGAPQD.
 31. Wardzinski E.K., Friedrichsen L., Dannenberger S., Kistenmacher A., Melchert U.H., Jauch-Chara K., Oltmanns K.M. Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(4):e12688. DOI: 10.1111/jne.12688.
 32. Anderson E.C., Cantelon J.A., Holmes A., Giles G.E., Brunyé T.T., Kanarek R. Transcranial direct current stimulation (tDCS) to dorsolateral prefrontal cortex influences perceived pleasantness of food. *Heliyon*. 2023;9(2):e13275. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13275. EDN: VEKVMQ.

33. Gouveia F.V., Silk E., Davidson B., Pople C.B., Abraham A., Hamilton J., Ibrahim G.M., Müller D.J., Giacobbe P., Lipsman N., Hamani C. A systematic review on neuromodulation therapies for reducing body weight in patients with obesity. *Obes Rev.* 2021;22(10):e13309. DOI: 10.1111/obr.13309. EDN: XPBWKO.
34. Болотова Н.В., Белоусова М.С., Чередникова К.А., Филина Н.Ю., Поляков В.К., Аверьянов А.П. Комплексный подход к терапии ожирения у детей подросткового возраста. *Вестник терапевта.* 2023;3(58):34-58 [Bolotova N.V., Belousova M.S., Cherednikova K.A., Filina N.Y., Polyakov V.K., Averyanov A.P. A comprehensive approach to the treatment of obesity in adolescent children. *Therapist's bulletin.* 2023;3(58):34-58 (in Russ.)]. EDN: ZNJWHW.
- Поступила в редакцию 21.04.2025
Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Занин С.А., Поляков П.П., Цымбалов О.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на концентрацию адипонектина у животных с моделью метаболического синдрома и малоподвижного образа жизни. *Человек и его здоровье.* 2025;28(2):45–52. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/06. EDN: JVIKOG.

EFFECT OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION ON ADIPONECTIN CONCENTRATION IN ANIMALS WITH A MODEL OF METABOLIC SYNDROME AND SEDENTARY LIFESTYLE

© Zanin S.A., Polyakov P.P., Tsymbalov O.V.

Kuban State Medical University (KubSMU)

4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, Krasnodar krai, 350063, Russian Federation

Objective – to examine the impact of transcranial electrical stimulation on the dynamics of adiponectin concentration in blood in a rat model of metabolic syndrome and sedentary lifestyle.

Materials and methods. In the present study, experimental animals (n=180) comprised outbred male Wistar rats (age 10-12 weeks). These rats were divided into three groups. The control group (n=60) received a standard diet and were housed in cages with a seating density of at least 350 cm² per rat. The comparison group (n = 60) and the transcranial electrical stimulation group (n=60) were provided a high-fat and high-fructose diet, and cage density did not exceed 270 cm² per rat. In the transcranial electrical stimulation group, this procedure was performed daily for 30 minutes (current 0,6 mA). The adiponectin concentration in the blood of the animals was evaluated at 30, 60, and 90 days into the study.

Results. On the thirtieth day of the study, the estimated concentration was not statistically significantly different (p=0,5) between the groups. However, by day 60, the concentration in the transcranial electrical stimulation group exhibited a significant increase of 38.2% over the comparison group (p=0,008; effect size: $\varepsilon^2=0.2$ (95% CI 0,04-0,5)). At the 90-day mark, the adiponectin concentration remained non-significantly different (p=0,5) between the groups.

Conclusion. This finding suggests that transcranial electrical stimulation may have an impact on adiponectin concentration in animals model of the discussed pathology. To provide a more comprehensive interpretation of the observed results, it is essential to consider the impact of transcranial electrostimulation on various parameters, including but not limited to: carbohydrate and lipid metabolism, the concentration of other adipokines, parainflammation, activation of anti-inflammatory systems (e.g. opioidergic) within the model of the aforementioned pathology.

Keywords: transcranial electrostimulation; metabolic syndrom; sedentary lifestyle high-fat and high-fructose diet; adiponectin; adipokines.

Zanin Sergey A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5667-0623. E-mail: zanin77@mail.ru (corresponding author)

Polyakov Pavel P. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9532-0626. E-mail: palpal.p@yandex.ru

Tsymbalov Oleg V. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, KubSMU, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6203-9272. E-mail: kafedradetstom@ksma.ru

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the ethical committee of the Kuban State Medical University (protocol No. 94 of 10.11.2020). All experiments conformed to the ARRIVE principles and Order of the Ministry of Health of Russia No. 199n dated 01.04.2016 «On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice», Government standard 33215-2014 «Guidelines for the Keeping and Care of Laboratory Animals» and Government standard 33216-2014 «Requirements for Work Using Experimental Animals».

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Zanin S.A. – concept and design development; data analysis and interpretation; justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript. Polyakov P.P. – data analysis and interpretation; justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript. Tsymbalov O.V. – data analysis and interpretation; justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript.

Received 21.04.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Zanin S.A., Polyakov P.P., Tsymbalov O.V. Effect of transcranial electrical stimulation on adiponectin concentration in animals with a model of metabolic syndrome and sedentary lifestyle. *Humans and their health*. 2025;28(2):45–52. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/06. EDN: JVIKOG.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОВАРИАНТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОРРЕКЦИИ БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

© Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – определить эффективность коррекции гемодинамических параметров при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у лабораторных крыс линии Wistar при моновариантном введении антигипертензивных препаратов.

Материалы и методы. Моделирование бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии крысам Wistar было проведено внутривенным введением препарата моноклональных антител. Осуществлялась запись гемодинамических параметров у крыс-самцов линии Wistar аппаратно-программным комплексом для электрофизиологических исследований MP150 производства «Biorac Systems, Inc.», США, с последующей обработкой данных программой «AcqKnowledge 4.4». 6 групп крыс (возраст – 8 месяцев, масса – 400±40 г), по 10 крыс-самцов в каждой группе. Контрольная группа получала «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в 4-недельный период и 5 групп получали дополнительно монотерапию антигипертензивными препаратами после достижения стабильной бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии: доксазозин, телмисартан, амлодипин, лизиноприл, моксонидин в дозах 0,08; 3,1; 0,4; 0,8; 0,016 мг/кг/сутки соответственно в течение 3 недель.

Результаты. Коррекция бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии применением моновариантов антигипертензивных препаратов показала эффективность к 20-му дню их внутривенного введения, при этом у контрольных животных артериальное давление осталось повышенным, а в группах, где проводилась коррекция артериальной гипертензии монотерапией, гемодинамические показатели не достигли величин, которые регистрировались у крыс линии Wistar до внутривенного введения бевацизумаба.

Заключение. Внутривенное введение бевацизумаба крысам Wistar в совокупной дозе 60 мг/кг приводит к стойкому повышению артериального давления. Моновариантная терапия антигипертензивными препаратами при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является нерациональным, в связи с этим следует рассматривать возможность применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами с целью эффективной коррекции артериальной гипертензии, индуцированной введением препарата моноклональных антител.

Ключевые слова: кардиотоксичность; артериальная гипертензия; бевацизумаб; антигипертензивные препараты; кардиоонкология.

Хлямов Станислав Валерьевич – ассистент кафедры фармакологии, аспирант кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8985-9599. E-mail: khlyamovsv@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку).

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: malgs@kursksmu.net

Артюшкова Елена Борисовна – д-р биол. наук, доцент, директор НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: artushkovaeb@kursksmu.net

Гладченко Михаил Петрович – канд. фарм. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: gladchenkomp@kursksmu.net

Регуляторное воздействие на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) оказывает важную роль в нескольких физиологических процессах, таких как заживление ран, гомеостаз сосудов и неоваскуляризация тканей. ФРЭС играет важную роль в росте опухоли, инвазии и ангиогенезе и является важной мишенью при разработке лекарств противоопухолевого класса [1].

Вмешательство в ангиогенез является эффективным и широко используемым подходом к терапии злокачественных новообразований [2], в то же время известно, что антиангиогенная терапия вызывает системную сердечно-сосудистую токсичность, которая является самостоятельным синдромом и проявляется артериальной гипер-

тензией (АГ), систолической дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью, ишемией и инфарктом миокарда [3], удлинением интервала QT [4]. Ингибиторы сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов (СП ФРЭС) представляют собой подкласс ингибиторов ангиогенеза [5]. Термин «ингибитор СП ФРЭС» используется для описания агентов, которые в пределах своего типичного терапевтического диапазона блокируют передачу сигналов ФРЭС-А и его первичного родственного рецептора на эндотелиальных клетках рецептора ФРЭС-2 [1, 6].

В настоящее время бевацизумаб, являясь моноклональным антителом, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов (СПА) и Министерством здравоохранения Российской Федерации в комбинированных схемах лечения распространенного колоректального рака (2004 г.), рака легких (2006 г.) и почечно-клеточного рака (2009 г.), а также в качестве монотерапии при глиобластоме (2009 г.) [7, 8, 15].

Поскольку использование ингибиторов СП ФРЭС увеличивается и распространяется на пациентов с большим количеством коморбидных состояний, побочные эффекты будут более частыми, и кардиологов будут чаще привлекать к помощи онкологам в лечении пациентов, у которых развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события, обусловленные кардиотоксическими эффектами [9, 10].

Нежелательные явления (НЯ) определяются как случаи побочных эффектов, которые обычно являются вторичными по отношению к использованию фармацевтического агента. В частности, пациенты с онкологическим заболеванием могут подвергаться повышенному риску из-за прогрессирующего характера злокачественных новообразований, а также профиля побочных эффектов химиотерапевтических агентов. Во время первоначальных клинических испытаний истинная частота возникновения НЯ может быть не сразу очевидна. Обзор таргетных противоопухолевых препаратов показал, что о 39% потенциально побочных реакций на лекарства не сообщалось ни в одном из опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, а о 58% не сообщалось в инструкциях по применению данных лекарств. Знание частоты возникновения НЯ важно для планирования адекватных стратегий по ограничению их воздействия, особенно в кардиоонкологической практике [11, 12].

Повышение артериального давления (АД) является одним из основных побочных эффектов ингибиторов СП ФРЭС, при этом гипертония отмечалась в каждом исследовании этих препаратов [13]. Имеющиеся данные четко связывают кардиотоксичность с ингибиторами СП ФРЭС, но точная природа и частота кардиотоксических явлений в настоящее время изучены с различной степенью достоверности [14, 15].

Мета-анализ исследований вторичной АГ, вызванной ингибированием СП ФРЭС, продемонстрировал развитие I-II степени АГ и ее коррекцию стандартной антигипертензивной терапией (АГТ) без учета определения наиболее эффективного препарата среди основных 5 групп фармакотерапии АГ. Классические советы по коррекции стиля жизни, включая занятия спортом, похудение, пересмотр рациона питания и сокращение потребления соли, несмотря на их потенциальную эффективность, могут оказаться

недостаточно применимыми в случае прогрессирующего ракового заболевания [16].

Терапия повышенного артериального давления, вызванного ингибиторами СП ФРЭС, заключается в уменьшении вероятности развития инсультов, иных сердечно-сосудистых заболеваний, одновременно поддерживая успешную противобластомную (антиангиогенную) терапию [17]. Мета-анализ исследований показал размер относительной угрозы смертельных побочных эффектов, ассоциируемых с ингибиторами СП ФРЭС, равной 2,23 по отношению к контрольной группе [12].

Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, разработанные в сотрудничестве с экспертной группой по сердечно-сосудистой токсичности Национального института рака, акцентируют внимание на необходимости оценки сердечно-сосудистого риска перед началом терапии ингибиторами СП ФРЭС. Они также предполагают активный мониторинг артериального давления и кардиотоксических эффектов, а также своевременное лечение повышенного артериального давления и ранних признаков сердечной недостаточности с целью предотвращения клинически значимых осложнений, возникающих в результате противоопухолевой химиотерапии [14]. Целевое артериальное давление при терапии АГ, вызванной ХТ, должно составлять <140/90 мм рт. ст. [18, 19]. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии акцентируют свое внимание на препараты, оказывающие воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), хотя существует ли какая-либо значительная разница между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), остается не полностью выясненным [15].

Исследование, проведенное McKay et al., продемонстрировало положительные результаты у пациентов с почечно-клеточной локализацией злокачественных новообразований, получавших иАПФ или АРА. Важно учитывать возможное воздействие этих препаратов на фильтрационную функцию почек, а также их влияние на метаболизм лекарств при совместном использовании с препаратами цитостатического типа, такими как цисплатин и пеметрексед, метаболизм которых зависит от почечного клиренса [20]. Другие исследования, посвященные выявлению наиболее эффективного класса препаратов АГТ при АГ на фоне противобластомной ХТ, ставят под сомнение способность иАПФ и АРА оказывать достаточный эффект при АГ II-III степени [21].

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут быть предпочтительными, особенно у пожилых пациентов, страдающих изолированной систолической АГ [14]. При этом отмечается, что БКК могут эффективно противодействовать снижению продукции NO, вторичному по отношению к ингибированию СП ФРЭС, что оказывает усиление их сосудорасширяющего механизма действия [21]. Однако только дигидропиридиновые БКК, такие как группа амлодипина, следует использовать, поскольку недигидропиридиновые БКК (группа дилтиазема или верапамила), являющиеся ингибиторами цитохрома P450 и метаболизирующие ингибиторы ФРЭС, приводят к потенциально высоким значениям уровней в плазме крови препаратов таргетной ХТ. При применении мочегонных препаратов важно проявлять бдительность, чтобы предотвратить вероятность нарушения баланса электролитов. Терапия бета-блокаторами является ключевым вариантом при наличии дисфункции левого желудочка или аритмий [13]. При лечении пациентов АГТ особое внимание необходимо уделять времени приема ингибиторов СП ФРЭС, в которых существуют периоды «выключения», во время которых может возникнуть симптоматическая рикошетная гипотензия и риск инсульта [22].

Цель исследования – определить эффективность коррекции монотерапией антигипертензивных препаратов гемодинамических параметров при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Европейская конвенция 86/609 ЕЕС по защите экспериментальных животных была соблюдена [23-25] при проведении исследования по изучению гипотензивного эффекта моновариантов АГТ на самцах крыс линии Wistar, предоставленных структурным подразделением Курского государственного медицинского университета – Медико-биологической клиникой. Экспериментальное исследование проводилось в лаборатории экспериментальной кардиофармакологии и комнате с системами производства компании «ZOONLAB» для содержания лабораторных крыс при поддержании температуры окружающей среды на уровне $23 \pm 2^\circ\text{C}$, соблюдением норм расхода поступающих воздушных масс и кратности воздухообмена в соответствии с СП 60.13330.2012. Сон и бодрствование составляли по 12 часов в день, фактор влияния времени на гемодинамические показатели у животных был подвергнут исключению путем проведения экспериментальной работы в первой половине дня.

Крысы находились на специализированном рационе сбалансированного питания [17, 23-25].

Моделирование бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии проводилось путем внутрибрюшинного введения [26] таргетного химиотерапевтического препарата в дозе около 15 мг/кг 1 раз в неделю. Приблизительная дозировка авастина (бевацизумаб, концентрат для приготовления инфузионного раствора, серия выпуска В7271) обусловлена применением формулы переноса доз для животных с весом $(400 \pm 40 \text{ г})$, отличным от стандартного:

$$\text{Доза для крысы (мг/кг)} = \text{Доза для человека (мг/кг)} \times ((\text{масса человека в кг}) / (\text{масса крысы в кг}))^{0,33} \quad (1) \quad [27].$$

Внутрибрюшинные инъекции бевацизумаба проводились в течение 4 недель, поэтому кумулятивная доза для каждой крысы составила 60 мг/кг.

Исследование гемодинамических характеристик самцов крыс Wistar, включая систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса MP150 компании «Biorac Systems, Inc.», США. Анализ полученных данных выполнялся с использованием программного обеспечения «AcqKnowledge 4.4».

Крысы Wistar проходили адаптационный период в иммобилизационном пенале с расположенным на хвосте датчиком TSD104A с манжетой на протяжении 7 дней. Данная манипуляция проводилась для осуществления чистого эксперимента путем снижения стрессовых факторов.

Фиксированию результатов рассматриваемых гемодинамических параметров предшествовало 20-минутное неподвижное состояние крыс Wistar в специализированном пенале, который направлялся в вентилируемую камеру нагревательного типа при установлении оптимальной температуры прогрева 40°C . 300-секундное измерение гемодинамики на хвосте включало регистрацию 10 последовательных значений АД и ЧСС, а также интегральную оценку средних результатов исследуемых показателей.

После достижения стабильного повышенного артериального давления, вызванного применением бевацизумаба, была осуществлена коррективная АД на основе использования одного типа антигипертензивных средств [17], включая α -адреноблокатор – доксazosин, АРА – телмисартан, БКК – амлодипин, иАПФ – лизиноприл, агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин.

Исследовательская работа включала 6 групп крыс, по 10 крыс-самцов (возраст – 8 месяцев) в каждой группе: контрольная группа, которой не корректировалась АГ, и 5 групп, получавших

монотерапию антигипертензивными препаратами, коррекция бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии проводилась 5 группами моновариантов АГТ при введении 3 инъекций бевацизумаба и продолжалась на протяжении 20-дневного периода внутрижелудочно. Гемодинамические параметры у животных измерялись за день до 1 инъекции бевацизумаба, данные показатели принимались в качестве базовых исходных. В дальнейшем вплоть до выведения крыс-самцов линии Wistar из экспериментальной работы АД и ЧСС регистрировались 1 раз в неделю.

Группа № 1 – «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в течение четырех недель [17]. Группа № 2 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + доксазозин в дозе 0,08 мг/кг/сутки. Группа № 3 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки. Группа № 4 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + амлодипин в дозе 0,4 мг/кг/сутки. Группа № 5 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки. Группа № 6 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + моксонидин в дозе 0,016 мг/кг/сутки.

Исследуемые кардиологические препараты вводились с использованием внутрижелудочного зонда объемом 5 мл/кг массы тела крысы Wistar осуществлялось каждый день на протяжении 20 суток. Перед проведением данной манипуляции была подготовлена суспензия, состоящая из 1% крахмального киселя и исследуемого препарата для животных в группах № 2-6. Контрольная группа получала 1% крахмальный кисель без добавления АГП. Дозировка антигипертензивного препарата для крыс была рассчитана с учетом доз для человека с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела с человека на крысу [27]. В связи с проведением экспериментального исследования на животных с массой 400±40 г, отличной от стандартной массы тела, перенос доз с человека на крысу осуществлялся с использованием специальной формулы (1).

Гемодинамические параметры были нормально распределены в рассматриваемых точках измерения, что подтверждено критерием Шапиро-Уилка ($p < 0,001$). Учитывая равенство дисперсий в исследуемых группах животных, результаты эксперимента анализировались с использованием t-критерия Стьюдента в программном обеспечении STATISTICA 12.6. Различия между показателями в различных временных точках считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрация первичных показателей гемодинамики происходила до проведения 7-дневного адаптационного периода в условиях искусственной иммобилизации, воспринимаемой крысами Wistar как стрессовый фактор. Затем наступал период адаптации, в завершение которого вновь проводилось измерение гемодинамических показателей (табл. 1 и 2). Данная контрольная точка считалась – день «0» (до начала введения бевацизумаба).

На нулевой день экспериментальные группы показали схожие гемодинамические показатели, которые находились в пределах нормальных значений для крыс линии Wistar. Это позволило сделать вывод: адаптационный период прошел успешно и в соответствии с ожиданиями, что позволило начать введение препарата моноклональных антител как 1 этап данного эксперимента.

На 3 день проводимого изучения АД на фоне таргетного химиопрепарата «Бевацизумаб» в 6 группах экспериментальных животных наблюдался гипертензивный эффект, при этом достоверность была отмечена на ДАД в сравнении с результатами дня «0» ($p < 0,05$) в отличие от САД, результаты которого не определили достаточную степень достоверности ($p > 0,05$). На ЧСС препарат существенного воздействия не оказал.

На 8 день проводимого эксперимента была сделана вторая инъекция бевацизумаба, на фоне которой имело место достоверное повышение САД ($p < 0,05$) с сохранением достоверной тенденции увеличения ДАД ($p < 0,05$) в сравнении с результатами как в 3 день эксперимента, так и в день «0». Значимых и достоверных изменений ЧСС выявлено не было.

Началу применения АГТ предшествовало измерение АД в следующей контрольной точке – 13-й день после 1 инъекции бевацизумаба. Гипертензивный эффект химиотерапевтического препарата отразился в увеличении значений гемодинамических параметров в эксперименте на крысах Wistar, при этом достоверность данных приняла значение $p < 0,01$, что выражалось в динамике с предыдущими контрольными точками и свидетельствовало о достижении стабильной бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. Средние величины роста гипертензивного эффекта бевацизумаба в сравнении с день «0»: САД – от 28 до 39 мм рт. ст., ДАД – 46 мм рт. ст. ЧСС достоверно не изменилась.

Таблица 1

Table 1

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией до начала лечения (группы № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension before treatment (groups № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Контроль Control	Доксазозин Doxazosin	Телмисартан Telmisartan
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	126.5 \pm 2.9	129.4 \pm 3.5	129.1 \pm 3.1
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.1 \pm 1.8	87.4 \pm 1.9	81.0 \pm 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	339 \pm 5	346 \pm 8	348 \pm 7
2	3-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 3 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	134.5 \pm 3.9	145.5 \pm 5.8	137.2 \pm 4.9
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	102.6 \pm 2.7*	103.0 \pm 4.5*	108.1 \pm 3.0*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	357 \pm 7	342 \pm 11	357 \pm 12
3	10-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 10 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	151.5 \pm 4.4*	150.7 \pm 6.7*	150.4 \pm 4.2*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	110.4 \pm 4.7*	115.6 \pm 5.9*	116.1 \pm 4.4*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	360 \pm 12	333 \pm 14	359 \pm 10
4	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	165.8 \pm 5.2**	168.3 \pm 6.3**	157.4 \pm 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	130.4 \pm 4.4**	133.4 \pm 5.3**	127.0 \pm 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	348 \pm 12	330 \pm 17	360 \pm 12

Примечание: здесь и далее: * – при $p < 0,05$ по сравнению с показателями в день «0»; ** - при $p < 0,01$ по сравнению с показателями в день «0».

Note: here and further: * – at $p < 0.05$ compared with the indicators on day "0"; ** – at $p < 0.01$ compared with the indicators on day "0".

Большой прирост ДАД обусловлен кардиотоксическим влиянием бевацизумаба на процесс расслабления сердечной мышцы и увеличения силы сопротивления периферических сосудов [14].

Второй этап эксперимента заключался в коррекции бевацизумаб-индуцированной АГ путем внутривенного введения антигипертензивных препаратов различных классов в виде монотерапии на фоне сохранения внутривенных инъекций таргетного химиопрепарата «Бевацизумаб». Сохранение в исследовательской работе химиотерапии было обусловлено для исключения факторов функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, что способствовало чистоте эксперимента и выявлению наиболее эффективного АГП в виде монотерапии. Третья инъекция бевацизумаба была вве-

дена на 15-й день экспериментальной работы, и на следующий день началось изучение эффективности монотерапии АГП для коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. Данные гемодинамических показателей у крыс после начала коррекции исследуемыми вариантами монотерапии АГП на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба представлены в таблицах 3 и 4.

Из представленных в таблицах 3 и 4 данных видно, что у контрольной (нелеченой) группы животных артериальное давление оставалось повышенным до конца наблюдения. Несмотря на продолжающиеся инъекции бевацизумаба, оно существенно не изменилось по сравнению с контрольной точкой артериальной гипертензии на 12-й день после первой инъекции. В группах, получавших лечение монотерапией

Таблица 2

Table 2

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией до начала лечения (группы № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension before treatment (groups № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Амлодипин Amlodipine	Лизиноприл Lizinopril	Моксонидин Moxonidine
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	127.2 \pm 3.0	126.4 \pm 3.2	130.6 \pm 3.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.0 \pm 1.9	85.3 \pm 1.8	82.3 \pm 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	355 \pm 9	341 \pm 7	350 \pm 9
2	3-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 3 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	143.9 \pm 5.4	143.1 \pm 5.4	138.7 \pm 5.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	101.0 \pm 3.6*	100.6 \pm 3.3*	109.5 \pm 3.1*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	346 \pm 11	339 \pm 14	361 \pm 13
3	10-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 10 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	158.5 \pm 6.2*	157.7 \pm 6.2*	151.7 \pm 4.2*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	113.7 \pm 5.6*	113.4 \pm 4.9*	117.5 \pm 4.8*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	328 \pm 12	338 \pm 15	351 \pm 11
4	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 12 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	166.1 \pm 5.9**	165.3 \pm 5.8**	159.1 \pm 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	131.6 \pm 5.3**	131.3 \pm 4.4**	128.2 \pm 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	340 \pm 17	341 \pm 14	340 \pm 16

антигипертензивными средствами, артериальное давление снизилось ко второму дню после начала терапии: доказозин, амлодипин, лизиноприл ($p<0,01$), моксонидин, телмисартан ($p<0,05$), при этом гипертензивный эффект бевацизумаба устойчиво сохранялся и к 20-му дню после начала коррекции АД, несмотря на проведение монотерапии (преимущественно $p<0,05$), наиболее эффективное снижение влияния бевацизумаба на гемодинамику и тенденция к достижению значений АД до введения препарата моноклональных антител отмечаются на телмисартане (6 и 13 мм рт. ст. соответственно) и лизиноприле (12 и 14 мм рт. ст. соответственно), однако достоверные результаты снижения зафиксированы только на ДАД ($p<0,05$). К моменту окончания наблюдения АД в группах, получавших монотерапию антигипертензивными средствами, снизилось по сравнению с показателями на 12-й день после первой инъекции бевацизумаба. Однако оно не достигло значений, зафик-

сированных в день «0», то есть до начала моделирования артериальной гипертензии, вызванной бевацизумабом. Что касается ЧСС, то ее колебания на протяжении всего периода наблюдения не имели статистической значимости.

Проведенное данное исследование свидетельствует о проявлении кардиотоксического эффекта в виде АД при внутрибрюшинном введении бевацизумаба, что обусловлено согласно одной из теорий связыванием лиганд ФРЭС-А, активирующих передачу сигналов внутри эндотелиальных клеток. Связывание рецептора ФРЭС-2 активирует киназную функцию рецептора, запуская множественные нижестоящие сигнальные каскады, связанные с различными эффектами ФРЭС, включая повышение проницаемости капилляров, повышение выживаемости эндотелиальных клеток в условиях стресса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, а также высвобождение оксида азота, что приводит к расслаблению гладких мышц

сосудов. Бевацизумаб блокирует эти эффекты [1].

Ингибиторы СП ФРЭС, подавляя функцию эндотелиальных клеток и выработку оксида азота (NO), расширяющего микрососуды, вызывают повышение АД [28]. На моделях животных целенаправленное ингибирование рецепторов

ФРЭС в сердце приводило к общему снижению плотности капилляров, уменьшению гипертрофии сердца, а также дилатации левого желудочка и потере сократительной функции, когда сердце подвергалось перегрузке давлением.

Таблица 3

Table 3

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией после начала лечения (группы № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension after the start of treatment (groups № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Контроль Control	Доксазозин Doxazosin	Телмисартан Telmisartan
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	126.5±2.9	129.4±3.5	129.1±3.1
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.1±1.8	87.4±1.9	81.0±2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	339±5	346±8	348±7
2	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	165.8±5.2**	168.3±6.3**	157.4±4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	130.4±4.4**	133.4±5.3**	127.0±6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	348±12	330±17	360±12
3	2-й день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 2 days after the start of treatment / after the 3 rd injection of bevacizumab	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	154.5±6.3**	155.3±6.3**	145.5±5.8*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	125.6±7.7**	126.5±5.2**	117.4±6.7*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	347±11	328±14	360±10
4	9-й день после начала лечения 9 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	157.3±6.4**	151.6±5.4**	140.6±3.1*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	127.4±3.7**	112.1±5.3**	104.3±4.3**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	342±12	335±19	361±12
5	16-й день после начала лечения 16 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	157.3±4.1**	148.1±5.8**	138.9±4.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	127.4±4.4**	107.3±5.1**	97.7±3.5**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	350±9	333±13	357±11
6	20-й день после начала лечения 20 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	168.2±6.4**	141.2±5.1*	135.0±4.9
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	133.1±6.0**	104.8±4.2*	94.1±4.5*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	332±11	341±12	366±15

Таблица 4

Table 4

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией после начала лечения (группы № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension after the start of treatment (groups № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Амлодипин Amlodipine	Лизиноприл Lizinopril	Моксонидин Moxonidine
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	127.2 \pm 3.0	126.4 \pm 3.2	130.6 \pm 3.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.0 \pm 1.9	85.3 \pm 1.8	82.3 \pm 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	355 \pm 9	341 \pm 7	350 \pm 9
2	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	166.1 \pm 5.9**	165.3 \pm 5.8**	159.1 \pm 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	131.6 \pm 5.3**	131.3 \pm 4.4**	128.2 \pm 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	340 \pm 17	341 \pm 14	340 \pm 16
3	2-й день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 2 days after the start of treatment / after the 3rd injection of bevacizumab	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	155.8 \pm 5.8**	155.9 \pm 4.3**	158.8 \pm 6.3*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	121.9 \pm 4.7**	120.5 \pm 5.2**	126.1 \pm 5.2*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	364 \pm 12	356 \pm 12	338 \pm 12
4	9-й день после начала лечения 9 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	150.2 \pm 4.1**	145.9 \pm 5.3**	151.6 \pm 5.3**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	111.2 \pm 5.1**	108.4 \pm 5.4**	114.9 \pm 4.7**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	345 \pm 12	355 \pm 19	343 \pm 11
5	16-й день после начала лечения 16 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	147.7 \pm 5.3**	141.0 \pm 2.9*	149.0 \pm 3.8*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	102.8 \pm 4.5*	99.9 \pm 3.4**	109.9 \pm 4.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	344 \pm 9	349 \pm 16	335 \pm 14
6	20-й день после начала лечения 20 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	141.9 \pm 4.3*	138.3 \pm 4.8	146.8 \pm 5.0*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	100.2 \pm 4.6*	98.9 \pm 3.4*	107.8 \pm 5.4**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	334 \pm 11	335 \pm 12	341 \pm 15

В работе [26], посвященной коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии, рассматривается положительный гипотензивный эффект препарата «Валсартан» из группы БРА в моноварианте. Стоит отметить, что исследователи в рассматриваемой работе достигли в результате коррекции гемодинамики значений САД и ДАД, которые были приближе-

ны к показателям до введения бевацизумаба. Полученные различия в эффективности действия моновариантов различных АГП в работе [26] и описываемого в данной статье исследования могут быть объяснены различиями по гендерному признаку крыс линии Wistar (самки и самцы соответственно), что в свою оче-

редь обуславливало наличие определенного гормонального статуса животных.

Таким образом, использование различных классов монотерапии АГ не привело к значимому снижению гипертензивного и хронотропного эффектов бевацизумаба к 3 неделе коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс-самцов линии Wistar. В связи с этим не представляется возможным рекомендовать проведение терапии АГ, индуцированной препаратами моноклональных антител, на основе моновариантов антигипертензивных препаратов как 1 линии, так и 2 линии. Применение монотерапии АГП при бевацизумаб-индуцированной АГ является нерациональным, в связи с этим следует рассматривать возможность применения комбинированной терапии АГП с целью эффективной коррекции АГ, индуцированной введением препарата моноклональных антител «Бевацизумаб».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях; «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012) и в соответствии с решением регионального Этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 17.10.2022 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хлямов С.В. – анализ литературы, разработка концепции и дизайна, выполнение эксперимента, сбор материала, интерпретация результатов исследования; Маль Г.С. – редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Артюшкова Е.Б. – редактирование и переработка рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Гладченко М.П. – сбор материала, интерпретация результатов исследования, формулирование выводов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stacker S.A., Achen M.G. The VEGF signaling pathway in cancer: the road ahead. *Chin J Cancer*. 2013;32(6):297-302. DOI:10.5732/cjc.012.10319.
- Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(5):C947-C970. DOI: 10.1152/ajpcell.00389.2001
- Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития кардиотоксического профиля на примере человеческого рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб. *Innova*. 2023;1(30):52-59 [Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Chemotherapy of oncological diseases and the risk of developing a cardiotoxic profile using the example of the human recombinant monoclonal antibody bevacizumab. *Innova*. 2023;1(30):52-59 (in Russ.)]. EDN: MICJXL.
- Regino C.A., Cardona-Vélez J., Bello Simanca J.D., Miranda Arboleda A.F., Gamboa Arroyave J.G., Jaimes F. Cardio-oncology Clinical Assessment and Screening in Patients Undergoing High Toxicity Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2022;14(12):e32513. DOI: 10.7759/cureus.32513.
- Newton H.B. Bevacizumab: Review of Development, Pharmacology, and Application to Brain Tumors. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009;1:1577-1597. DOI: 10.4137/CMT.S2042.
- Ellis L.M. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(5 Suppl 10):S1-S7. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.08.002.
- Kazazi-Hyseni F., Beijnen J.H., Schellens J.H. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819-825. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0317.
- Mao C.L., Seow K.M., Chen K.H. The Utilization of Bevacizumab in Patients with Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Mechanisms and Effects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6911. DOI: 10.3390/ijms23136911.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. DOI: 10.1002/ijc.33588.
- Chhikara B.S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chem Biol Lett*. 2023;10(1):451.
- Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J., Ivy S.P., Leier C.V., et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596-604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Astegiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г. и др. Евразийские кли-

- нические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;(1):6-79 [Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications during antitumor therapy (2022). *Eurasian Cardiological Journal*. 2022;(1):6-79 (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79. EDN: SIVDQT.
16. Wasserstrum Y., Kornowski R., Raanani P., Leader A., Pasvolksy O., Iakobishvili Z. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardiooncology*. 2015;1(1):6. DOI: 10.1186/s40959-015-0009-4.
 17. Гладченко М.П., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Хлямов С.В., Елисеева Р.С. Эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии при лечении бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(4):132 [Gladchenko M.P., Mal G.S., Artyushkova E.B., Khlyamov S.V., Eliseeva R.S. Efficacy of unfixed combinations of antihypertensive therapy in the treatment of bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats. *Modern problems of science and education*. 2023;(4):132 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.32918. EDN: DWEPAZ.
 18. Steingart R.M., Yadav N., Manrique C., Carver J.R., Liu J. Cancer survivorship: cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Semin Oncol*. 2013;40(6):690-708. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.010
 19. Copur M.S., Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(3):151-156. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.021.
 20. McKay R.R., Rodriguez G.E., Lin X., Kaymakcalan M.D., Hamnvik O.P., Sabbisetti V.S., Bhatt R.S., Simantov R., Choueiri T.K. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2471-2479. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2332.
 21. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J., Savoia C., Touyz R.M. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30(5):534-543. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.02.011.
 22. Steingart R.M., Bakris G.L., Chen H.X., Chen M.H., Force T., Ivy S.P., Leier C.V., Liu G., et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J*. 2012;163(2):156-163. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.10.018.
 23. Ткаченко П.В., Липатов В.А., Привалова И.Л., Северинов Д.А., Хмаро Н.И. Этико-правовые аспекты экспериментальной практики. *Innova*. 2016;1(2):29-35 [Tkachenko P.V., Lipatov V.A., Privalova I.L., Severinov D.A., Khmaro N.I. Ethical and legal aspects of experimental practice. *Innova*. 2016;1(2):29-35 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/innova/2016.1/08. EDN: XKQCYT.
 24. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):80-92 [Lipatov V.A., Kryukov A.A., Severinov D.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part I. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2019;27(1):80-92 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92. EDN: KYDUUL
 25. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):245-257 [Lipatov V.A., Kryukov A.A., Severinov D.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part II. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2019;27(2):245-257 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257. EDN: GIEJQL.
 26. Balci M.A., Özyiğit M. Özgür, İpek V., Kafa İlker M., Kurt E. Investigation of the Pathogenesis and Treatment Efficiency of Bevacizumab-Induced Hypertension in the Rat Model. *Med Lab Tech J*. 2019;5(1): 16-23.
 27. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19-28 [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Selecting a drug dose for preclinical studies: interspecies dose transfer. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2020;10(1):19-28 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28. EDN: KVZBBV.
 28. Хлямов С.В. Вторичная артериальная гипертензия как кардиотоксичность при назначении антиангиогенной таргетной терапии на примере моноклонального антитела бевацизумаб. *Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды*. 2023;4(1):46-53 [Khlyamov S.V. Secondary arterial hypertension as cardiotoxicity in the administration of antiangiogenic targeted therapy using the example of the monoclonal antibody bevacizumab. *Natural Resources of the Earth and Environmental Protection*. 2023;4(1):46-53 (in Russ.)]. EDN: UHTJLD.

Поступила в редакцию 22.11.2024

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Хлямов С.В., Маль Г.С., Артышкова Е.Б., Гладченко М.П. Эффективность моновариантов антигипертензивной терапии при коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):53–63. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/07. EDN: MSACMO.

EFFICIENCY OF MONO-VARIANTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN THE CORRECTION OF BEVACIZUMAB-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION IN WISTAR RATS

© Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to determine the efficiency of correction of hemodynamic parameters in bevacizumab-induced arterial hypertension in laboratory Wistar rats with monovariant administration of antihypertensive drugs.

Materials and methods. Modeling of bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats was carried out by intraperitoneal administration of a monoclonal antibody drug. Hemodynamic parameters were recorded in male Wistar rats using the hardware and software complex for electrophysiological studies MP150 manufactured by Biopac Systems, Inc., USA, with data processing converted by the AcqKnowledge 4.4 program. 6 groups of rats (age – 8 months, weight – 400±40 g), 10 male rats in each group. The control group received Bevacizumab at a dose of 15 mg/kg per week for a 4-week period and 5 groups in addition to monotherapy with antihypertensive drugs after achieving stable bevacizumab-induced arterial hypertension: doxazosin, telmisartan, amlodipine, lisinopril, moxonidine at doses of 0.08; 3.1; 0.4; 0.8; 0.016 mg/kg/day for 3 weeks, respectively.

Results. Correction of bevacizumab-induced hypertension using monovariants of antihypertensive drugs showed efficacy by the 20th day of their intragastric administration, while blood pressure remained elevated in control animals, and in groups where hypertension was corrected with monotherapy, hemodynamic parameters did not reach the values recorded in Wistar rats before intraperitoneal administration of bevacizumab.

Conclusion. Intraperitoneal administration of bevacizumab to Wistar rats at a total dose of 60 mg/kg leads to a persistent increase in arterial pressure. Monovariant therapy with antihypertensive drugs in bevacizumab-induced arterial hypertension is irrational, in this regard, the possibility of using combination therapy with antihypertensive drugs should be considered for the purpose of effective correction of arterial hypertension induced by the administration of a monoclonal antibody drug.

Keywords: cardiotoxicity; arterial hypertension; bevacizumab; antihypertensive drugs; cardio-oncology.

Khlyamov Stanislav V. – Assistant at the Department of Pharmacology, Post-graduate Student at the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8985-9599. E-mail: khlyamovsv@kursksmu.net (corresponding author)

Mal Galina S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: malgs@kursksmu.net

Artyushkova Elena B. – Dr. Sci. (Bio.), Associate Professor, Director of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: artushkovaeb@kursksmu.net

Gladchenko Mikhail P. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Laboratory of Preclinical Studies of Medicines of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: gladchenkomp@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

All studies were carried out in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used in experimental research; "Guidelines for conducting preclinical studies of drugs" (Moscow, 2012) and in accordance with the decision of the regional ethics committee at Kursk State Medical University (protocol No. 3 of October 17, 2022).

AUTHORS CONTRIBUTION

Khlyamov S.V. – literature analysis, development of concept and design, implementation of the experiment, collection of material, interpretation of research results; Mal G.S. – editing and revision of the manuscript, approval of the final version of the article for publication; Artyushkova E.B. – editing and revision of the manuscript, final approval for publication of the manuscript; Gladchenko M.P. – collection of material, interpretation of research results, formulation of conclusions.

Received 22.11.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Efficiency of monovariants of antihypertensive therapy in the correction of Bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats. *Humans and their health*. 2025;28(2):53–63. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/07. EDN: MSACMO.

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗНЫХ ТИПОВ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ (БИЮНИТОВ) ВНУТРИОРГАННОГО ВЕНОЗНОГО РУСЛА СЕЛЕЗЕНКИ В НОРМЕ

© Дадашев А.Ш.¹, Зенин О.К.², Милтых И.С.³, Батаев Х.М.¹, Вагабов И.У.¹, Кафаров Э.С.¹, Яшина И.Н.⁴

¹ Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова (ЧГУ)

Россия, 364093, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Шерипова, д. 32

² Пензенский государственный университет (ПГУ)

Россия, 440026, Пензенская область, г. Пенза, ул. Красная, д. 40

³ Университет Палермо

61, Piazza Marina, 90133, Palermo, Italy

⁴ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – установить функциональные (проводящая, дренирующая, опорная) особенности разных типов структурных компонентов (биюнитов) внутриорганного венозного русла селезенки (ВВРС) путем их численного моделирования, основанного на результатах морфометрии.

Материалы и методы. В качестве объектов для исследования использовали виртуальные (цифровые) модели разного типа биюнитов ВВРС, основанные на ранее полученных их морфометрических характеристиках. Выделяли биюниты ВВРС 4 типов: 1 тип – полная асимметрия, диаметр проксимального сегмента (D) не равен диаметрам большего (dmax) и меньшего (dmin) дистального сегмента $D \neq dmax \neq dmin$, 2 тип – боковая асимметрия, $D = dmax$, $D \neq dmin$, 3 тип – односторонняя симметрия, $D \neq dmax$, $dmin = dmax$, 4 тип – полная симметрия, $D = dmax = dmin$. Для анализа проводящей функции (гемодинамическое сопротивление) и опорной (жесткость конструкции) виртуальных моделей биюнитов ВВРС разного типа применяли компьютерную программу ANSYS Student. Анализ дренирующей функции виртуальных моделей разного типа биюнитов ВВРС проводили с использованием компьютерной программы Vasculograph.

Результаты. Установлено, что в направлении увеличения значения показателя, характеризующего 1) гемодинамическое сопротивление, биюниты ВВРС разного типа расположились следующим образом: 1-го типа, 2-го типа, 3-го типа и 4-го типа; 2) дренирующую функцию: 4-го типа, 2-го типа, 3-го типа и 1-го типа; 3) опорную функцию: 4-го типа, 3-го типа, 2-го типа и 1-го типа.

Заключение. Разного типа биюниты ВВРС в неравной степени принимают участие в выполнении проводящей, дренирующей и опорной функций. Основная роль в выполнении функций по проведению крови, дренированию ткани селезенки и созданию «мягкого скелета» органа принадлежит биюнитам ВВРС 1-го типа. В качестве морфометрического эталона нормы ВВРС можно использовать морфометрические характеристики биюнитов 1-го типа.

Ключевые слова: селезенка; морфометрия; венозное русло; структурный компонент – биюнит.

Дадашев Али Шарудиевич – аспирант кафедры «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ассистент, ЧГУ, г. Грозный. ORCID iD: 0000-0001-8502-0841. E-mail: mukulatura95@mail.ru

Зенин Олег Константинович – д-р мед. наук, профессор; профессор кафедры «Анатомия человека», ПГУ, г. Пенза. ORCID iD: 0000-0002-5447-1989. E-mail: zen.olegz@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Милтых Илья Сергеевич – магистрант, Университет Палермо. ORCID iD: 0000-0002-9130-3255. E-mail: contact@milytkh.com

Батаев Хизир Мухидинович – д-р мед. наук, профессор; зав. кафедрой факультетской терапии ЧГУ, г. Грозный. ORCID iD: 0000-0003-3213-6474. E-mail: hizir62@mail.ru

Вагабов Ислам Узгенбайевич – канд. мед. наук; ст. преподаватель кафедры «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ЧГУ, г. Грозный. ORCID iD: 0000-0002-6033-8148. E-mail: malsi_85@mail.ru

Кафаров Эдгар Сабирович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ЧГУ, г. Грозный. ORCID iD: 0000-0001-9735-9981. E-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru

Яшина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анатомии человека, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6235-2309. E-mail: bik2709@rambler.ru

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных исследованию сосудистого русла селезенки, остается немало нерешенных проблем [1-4]. Например, объективная диагностика отклонений от нормального строения внутриорганного венозного русла селезенки (ВВРС), органосберегающая резекция ткани селезенки, прогнозирование исходов ангиопластических операций сосудистого русла этого органа.

Сложность и изменчивость сосудов селезенки добавляют проблем при хирургическом вмешательстве. Последнее еще больше усугубляется трудностью остановки кровотечения после повреждения ткани органа, что требует высококвалифицированного хирургического навыка для этих процедур, а также глубокого понимания морфологии ВВРС [5-10].

К сожалению, традиционная – описательная анатомия не может адекватно ответить на все эти вызовы. В настоящее время в анатомии сформировалось перспективное направление исследования внутриорганных сосудистых русел как концептуальных моделей (сегментарная, стволовая, бифуркационная) [11]. Такой подход позволяет представлять информацию об исследуемом сосудистом дереве в цифровом виде, что в будущем даст возможность создания морфометрического эталона и на его базе цифрового морфологического критерия нормального строения. Наибольшее распространение получила бифуркационная модель, когда сосудистое русло представляют отдельные компоненты – бифуркации, которая включает в себя один проксимальный, два дистальных сосудистых сегмента и точку их объединения [12-15]. Как правило, такой подход используют при описании артериального дерева. Морфометрическому исследованию ВВРС посвящено значительно меньше работ, чем артериальному, несмотря на очевидную важность венозного звена для нормального функционирования селезенки.

В работе [16] приведено детальное количественное описание структуры ВВРС как концептуальной дихотомической (бифуркационной) модели, состоящей из венозных биюнитов (по аналогии с артериальными бифуркациями) разного типа. Приводятся рассуждения о различной функциональной роли разных типов биюнитов ВВРС и попытки определения морфологического эталона его нормального строения. Основным недостатком данного исследования является отсутствие анализа функциональной роли биюнитов ВВРС разного типа, что не позволяет определить, какие из них можно рассматривать в качестве потенциальных объектов для определения морфометрического эталона нормы. Восполнить этот пробел призвана настоящая работа.

Цель – установить функциональные (проводящая, дренирующая, опорная) особенности разных типов структурных компонентов (биюнитов) ВВРС путем их численного моделирования, основанного на результатах морфометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов для исследования использовали виртуальные (цифровые) модели разного типа структурных компонентов (биюнитов) ВВРС (рис. 1, табл. 1), основанные на ранее полученных их морфометрических характеристиках [16, 17]. Выделяли биюниты ВВРС 4 типов (табл. 1): 1 тип – полная асимметрия, диаметр проксимального сегмента (D) не равен диаметрам большего (d_{\max}) и меньшего (d_{\min}) дисталь-

ного сегмента $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$, 2 тип – боковая асимметрия, $D = d_{\max}$, $D \neq d_{\min}$, 3 тип – односторонняя симметрия, $D \neq d_{\max}$, $d_{\min} = d_{\max}$, 4 тип – полная симметрия, $D = d_{\max} = d_{\min}$.

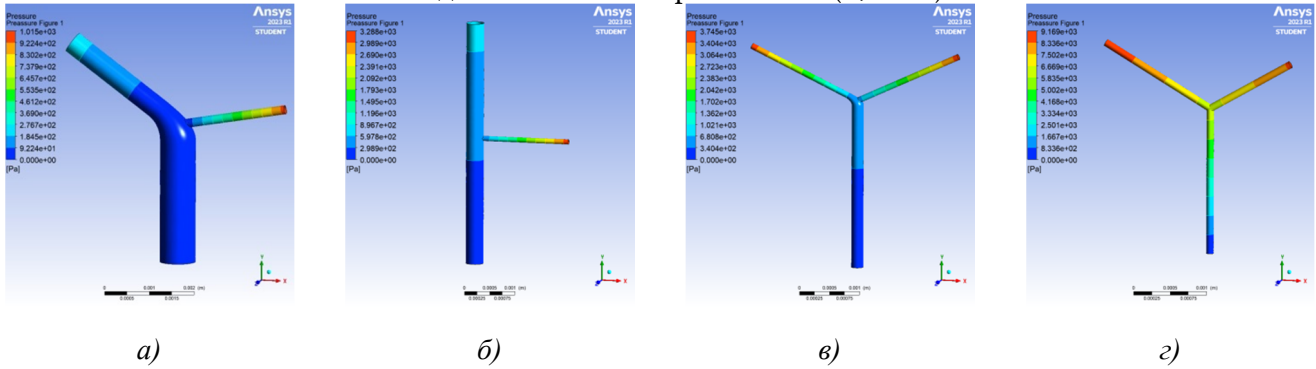
Для анализа проводящей функции (гемодинамического сопротивления) виртуальных моделей биюнитов ВВРС разного типа применяли компьютерную программу ANSYS Student (рис. 1). Стенки венозных сегментов считались неупругими. Для численного моделирования нестационарного ламинарного потока применяли уравнения непрерывности и Навье-Стокса. Считали, что коэффициент вязкости не является константой, а зависит от градиента скорости сдвига. Кровь рассматривали как неньютоновскую жидкостью с плотностью 1060 кг/м^3 и динамической вязкостью, изменяющейся согласно модели Карро [18]. Для моделирования взаимосвязи скорости и давления применяли систему PISO [19]. Скорость на входе являлась постоянной и составила $0,14 \text{ м/с}$ для ВВРС [20]. Систолическое давление здорового человека составляет около 120 мм рт. ст. , а диастолическое давление здорового человека – около 80 мм рт. ст. В данной модели используется среднее давление двух фаз – 100 мм рт. ст. (около 13332 Па) в качестве статического манометрического давления на выходе. Показатель сопротивления определяли как отношение разности давления на входе и выходе к сумме длин сегментов биюнита:

$$Z = (P_{\max} - P_{\min}) / (L + l_{\max} + l_{\min}) \text{ [Па/м]} \quad (1)$$

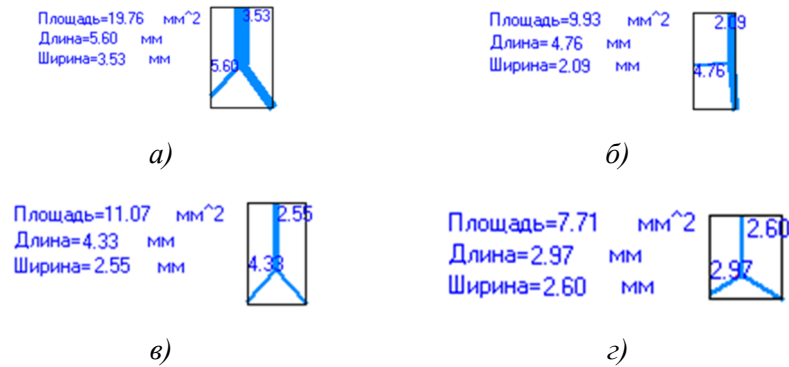
Для анализа дренирующей функции виртуальных моделей разного типа биюнитов ВВРС применяли компьютерную программу Vasculograph [21] (рис. 1). В качестве показателя, количественно характеризующего дренирующую функцию биюнита ВВРС, использовали величину площади области покрытия (ПОП), т.е. области, которую занимает исследуемый биюнит. Значение показателя ПОП рассчитывали как произведение величин ширины и длины ПОП (мм^2).

Для анализа опорной функции виртуальных моделей биюнитов ВВРС разного типа применяли компьютерную программу ANSYS Student (рис. 1). Определяли величину жесткости конструкции биюнита. В качестве показателя жесткости конструкции биюнита ВВРС рассчитывали величину (R_b), равную отношению значения (F_b) собственного веса и веса крови, которая находится у него внутри, к величине (Δ) перемещения наиболее удаленной точки биюнита $R_b = F_b / \Delta$ (Н/м). Собственный вес (F_e) биюнита определяли как $F_e = m_{\text{биюнит}} \times g$, $m_{\text{биюнит}}$ равна сумме масс сегментов его составляющих, где масса сегмента $m_{\text{сегмент}} = \pi(D \times h + h^2)L$ (D – внутренний диаметр венозного сегмента; L – длина венозного сегмента; h – толщина стенки венозного сегмента),

Гемодинамическое сопротивление (Z, Па/м)



Площадь области покрытия (ПОП, мм²)



Жесткость конструкции (Rb, Н/м)

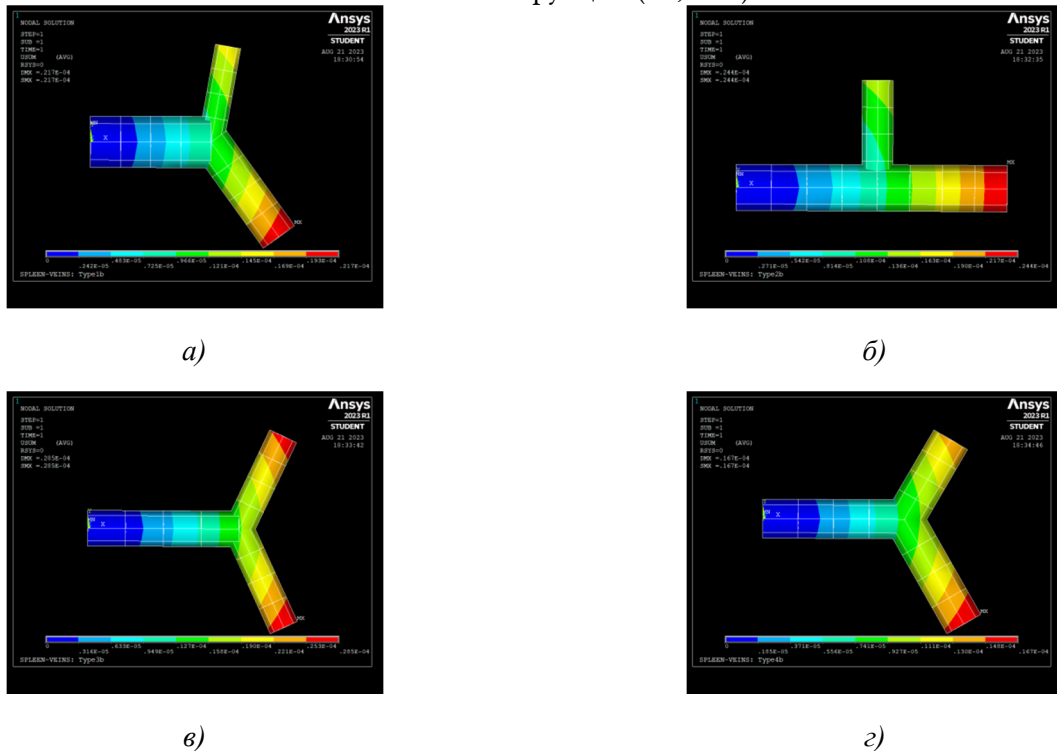


Рис. 1. Результаты виртуальных испытаний проводящей (Z), дренирующей (ПОП) и опорной (Rb) функций биунитов ВВРС разных типов: а) 1 тип – полная асимметрия, диаметр проксимального сегмента (D) не равен диаметрам большего (d_{max}) и меньшего (d_{min}) дистального сегмента $D \neq d_{max} \neq d_{min}$; б) 2 тип – боковая асимметрия, $D = d_{max}$, $D \neq d_{min}$; в) 3 тип – односторонняя симметрия, $D \neq d_{max}$, $d_{min} = d_{max}$; г) 4 тип – полная симметрия, $D = d_{max} = d_{min}$.

Fig. 1. Results of virtual tests of conductive (Z), draining (POP) and pillar (Rb) functions of biunites of different types of splenic venous vasculature: a) type 1 – complete asymmetry, proximal segment diameter (D) is not equal to the diameters of the larger (d_{max}) and smaller (d_{min}) distal segment $D \neq d_{max} \neq d_{min}$; b) type 2 – lateral asymmetry, $D = d_{max}$, $D \neq d_{min}$; c) type 3 – unilateral symmetry, $D \neq d_{max}$, $d_{min} = d_{max}$; d) type 4 – complete symmetry, $D = d_{max} = d_{min}$.

Таблица 1

Table 1

Величины показателей, характеризующих морфометрические и функциональные (проводящая, дренирующая, опорная) особенности биюнитов ВВРС разного типа (n=67)

Values of parameters characterising morphometric and functional (conducting, draining, pillar) properties of different types of splenic venous biunites (n=67)

Показатель Indicator	Значение показателя (N, относительное количество биюнитов) Indicator value (N, relative number of units)			
	Биунит 1-го типа (N=55%) Type 1 biunit (N=55%)	Биунит 2-го типа (N=5%) Type 2 biunit (N=5%)	Биунит 3-го типа (N=38%) Type 3 biunit (N=38%)	Биунит 4-го типа (N=2%) Type 4 biunit (N=2%)
Величины морфометрических показателей (Me) Morphometric values (Me)				
D, мм / mm	0.8	0.35	0.20	0.10
dmax, мм / mm	0.5	0.35	0.10	0.10
dmin, мм / mm	0.2	0.1	0.10	0.10
L, мм / mm	3.10	2.50	2.80	2.00
lmax, мм / mm	3.00	2.30	2.00	1.70
lmin, мм / mm	2.50	1.90	1.90	1.30
Величины показателей, характеризующих проводящую, дренирующую и опорную функции Values of indicators characterizing conducting, draining and supporting functions				
Z, Па/м / Pa/m	117986	490740	558882	1833888
ПОП, мм ² / mm ²	19.76	9.93	11.07	7.71
Rb, Н/м / N/m	3176.9	1111.6	468.1	415.9

Примечание: D – диаметр проксимального сегмента; dmax – диаметр большего дистального сегмента; dmin – диаметр меньшего дистального сегмента; L – длина проксимального сегмента; lmax – длина большего дистального сегмента; lmin – длина меньшего дистального сегмента; Z – показатель гемодинамического сопротивления; ПОП – площадь области покрытия; Rb – показатель жесткости конструкции; N – относительное количество биюнитов; n – количество исследованных коррозионных препаратов.

Note: D – diameter of the proximal segment; dmax – diameter of the larger distal segment; dmin – diameter of the smaller distal segment; L – length of the proximal segment; lmax – length of the larger distal segment; lmin – length of the smaller distal segment; Z – indicator of hemodynamic resistance; POP – area of the coating area; Rb – indicator of structural rigidity; N – relative number of biunites; n – number of corrosion preparations studied.

собственный вес и вес крови (Fb) внутри биюнита определяли как $Fb = g(m_{\text{биунит}} + m_{\text{крови}})$. Массу крови $m_{\text{крови}}$, находящейся внутри биюнита, определяли как сумму масс крови находящихся в каждом из его сегментов, где $m_{\text{крови}}$ сегмент = $1060\pi D^2/4$; 1000 кг/м^3 – плотность воды, 1060 кг/м^3 – плотность крови. Толщину стенки венозного сегмента биюнита ВВРС рассчитывали в соответствии с формулой [22]:

$$h = 0,09D + 0,44 \quad (2),$$

где D – диаметр венозного сегмента биюнита ВВРС.

Для оценки механических свойств биюнита ВВРС принимали модуль Юнга, равный $8,5 \times 10^5$ Па для каждого сосудистого сегмента, составляющего биунит [23]. Этот параметр позволил оценить упругие свойства венозных биюнитов, входящих в состав ВВРС, и определить их способность выдерживать механические нагрузки в условиях нормального функционирования. Значения углов биюнита ВВРС между проксимальным и дистальными сегментами (α_{max} и

α_{min}) рассчитывали, используя уравнения Murray C.D. [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования функциональных (проводящая, дренирующая, опорная) особенностей биюнитов ВВРС разного типа приведены на рис. 1 и в табл. 1.

Как следует из таблицы 1, в структуре ВВРС в наибольшем относительном количестве представлены биюниты 1-го типа (55%), в наименьшем – биюниты 4-го типа (2%). Относительное количество биюнитов 3-го типа – 38%, а 2-го типа – 5%. Известно, что в основе практически всех медицинских исследований, направленных на поиск «нормы» строения и функционирования человеческого организма в целом, его систем и их структурных компонентов, в нашем случае – биюнитов ВВРС, лежит аксиома о том, что нормальные (оптимальные) объекты (случаи) со-

ставляют большинство от всех исследуемых объектов (случаев) исходя из формального предположения о том, что они наилучшим образом приспособлены к данным условиям существования [15]. Таким образом поиски морфометрического эталона нормы следует проводить, исследуя величины количественных показателей, характеризующих особенности структуры бионитов ВВРС 1-го и 3-го типов как предположительно наиболее оптимальных (нормальных).

Ранее [16] путем сравнительного анализа величин изучаемых морфометрических показателей бионитов ВВРС разного типа было установлено, что в порядке убывания значений медианы диаметра (D , мм) проксимального сегмента биониты расположились следующим образом: 1-го типа ($D = 0,8$ мм), 2-го типа ($D = 0,35$ мм), 3-го типа ($D = 0,20$ мм), 4-го типа ($D = 0,10$ мм), а значения медианы длины проксимального сегмента (L , мм) – 1-го ($L = 3,10$ мм), 3-го ($L = 2,80$ мм), 2-го ($L = 2,50$ мм) и 4-го ($L = 2,00$ мм). Определение массы бионитов ВВРС разного типа позволило установить, что в порядке убывания массы биониты расположились следующим образом: 1-го типа ($m = 0,00031$ кг), 2-го типа ($m = 0,00007$ кг), 3-го типа ($m = 0,00002$ кг) и 4-го типа ($m = 0,00001$ кг). Как видно, наибольшей массой обладают биониты 1-го типа, наименьшей – 4-го типа. Вильгельм Ру (Roux W.) [12] и Сесил Мюррей (Murray C.D.) [13, 14] считали, что нормальное (оптимальное) сосудистое русло состоит из отдельных структурных компонентов, построенных в соответствии с принципом «минимальных затрат», т.е. затрат биологического материала, израсходованного на их построение, и минимальной работы, необходимой для продвижения по ней крови. Поэтому в качестве кандидата в «наиболее оптимальные» (нормальные) типы бионитов, с этой точки зрения, лучше всего подходят биониты 4-го типа, т.к. они имеют наименьшую массу. Однако это предположение противоречит ранее сказанному о том, что наиболее оптимальные структурные компоненты должны составлять относительное большинство. Полученные данные, вероятно, обусловлены особенностями морфометрического исследования [16], результаты которого легли в основу настоящей работы. Речь идет о «краевых эффектах» – авторская терминология. Последнее связано с тем, что одна часть данной группы, очевидно, имела «корни» (притоки), однако погрешности методики привели к потере данных. Другая часть сосудов действительно могла представлять собой начальные дистальные сегменты (в рамках возможностей методики).

Далее в ходе сравнительного исследования было установлено, что в направлении увеличения значения показателя гемодинамического сопротивления и, следовательно, уменьшения величины показателя, характеризующего проводящую способность, биониты ВВРС разного типа расположились следующим образом: 1-го типа ($Z = 117986$ Па/м), 2-го типа ($Z = 490740$ Па/м), 3-го типа ($Z = 558882$ Па/м) и 4-го типа ($Z = 1833888$ Па/м). Значение показателя, характеризующего проводящую способность бионитов ВВРС разного типа, максимально у бионита 1-го типа и минимально у бионита 4-го типа. Приведенные факты говорят о том, что наиболее оптимальными являются биониты ВВРС 1-го типа, а не 4-го. Т.к., следуя принципу «минимальности затрат», оптимальные (нормальные) биониты ВВРС должны иметь наилучшую проводящую способность [24].

В порядке дискуссии. Умозрительно было сделано предположение, что функции ВВРС не ограничиваются только проведением крови с минимальными затратами. Венозное русло селезенки и его биониты служат также для дренирования максимально возможного объема ткани селезенки и создания «мягкого скелета» органа [25, 26]. Т.е. кроме проводящей биониты выполняют еще дренирующую и опорную функции. В направлении убывания величины ПОП – показателя, характеризующего дренирующую функцию, биониты ВВРС разного типа расположились следующим образом: 1-го типа (ПОП = $19,76 \text{ мм}^2$), 3-го типа (ПОП = $11,07 \text{ мм}^2$), 2-го типа (ПОП = $9,93 \text{ мм}^2$) и 4-го типа (ПОП = $7,71 \text{ мм}^2$). Значение показателя, характеризующего дренирующую функцию максимально у бионитов ВВРС 1-го типа и минимально у бионитов ВВРС 4-го типа. В порядке убывания значения показателя, характеризующего опорную функцию (жесткость конструкции), биониты ВВРС разного типа расположились следующим образом: 1-го типа ($Rb = 3176,9 \text{ Н/м}$), 2-го типа ($Rb = 1111,6 \text{ Н/м}$), 3-го типа ($Rb = 468,1 \text{ Н/м}$) и 4-го типа ($Rb = 415,9 \text{ Н/м}$). Т.е. максимальное значение показателя жесткости конструкции у бионитов ВВРС 1-го типа, минимальное – 4-го типа.

Приведенные факты позволяют считать биониты ВВРС 1-го типа наиболее оптимальными (нормальными), т.к. значения показателей, характеризующих проводящую, дренирующую и опорную функции, у них максимальны в сравнении с величинами соответствующих показателей остальных исследуемых типов бионитов ВВРС.

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Разного типа биюниты ВВРС в неравной степени принимают участие в выполнении проводящей, дренирующей и опорной функций.

2. Основная роль в выполнении функций по проведению крови, дренированию ткани селезенки и созданию «мягкого скелета» селезенки принадлежит биюнитам ВВРС 1-го типа.

3. В качестве морфометрического эталона нормы ВВРС можно использовать морфометрические характеристики биюнитов 1-го типа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Данное исследование было одобрено Местным этическим комитетом Медицинского института Чеченского государственного университета имени А.А. Кадырова (протокол № 258/24-77 от 16 октября 2023 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Дадашев А.Ш. – сбор и анализ данных, написание статьи; Милтых И.С. – статистический анализ, подготовка текста статьи, научное и техническое редактирование; Зенин О.К. – разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Батаев Х.М., Кафаров Э.С. – разработка концепции и дизайна исследования; Вагабов И.У. – сбор и анализ данных; Яшина И.Н. – критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones C. Surgery of the spleen. *Surgery (Oxford)*. 2022;40(4):274-276. DOI: 10.1016/j.mpsur.2022.01.006.
2. Lee J.E., Cho J.S., Shin K.S., Kim S.S., You S.K., Park J.W., Shin H.S., Yoon Y.C. Diffuse Infiltrative Splenic Lymphoma: Diagnostic Efficacy of Arterial-Phase CT. *Korean Journal of Radiology*. 2016;17(5):734-741. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.5.734.
3. Asaadi S., Martins K.N., Lee M.M., Pantoja J.L. Artificial intelligence for the vascular surgeon. *Seminars in Vascular Surgery*. 2023;36(3):394-400. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2023.05.001.
4. Lareyre F., Yeung K.K., Guzzi L., Di Lorenzo G., Chaudhuri A., Behrendt C.A., Spanos K., Raffort J. Artificial intelligence in vascular surgical decision making. *Seminars in Vascular Surgery*. 2023;36(3): 448-453. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2023.05.004.
5. Milytkh I., Kafarov E.S., Covantsev S., Dadashev A.S., Skarlis A.A., Zenin O.K. A new dimension in medical education: Virtual reality in anatomy during COVID-19 pandemic. *Clinical Anatomy*. 2023;36(7):1007-1015. DOI: 10.1002/ca.24098.
6. Ishikawa Y., Ehara K., Yamada T., Matsuzawa N., Arai S., Ban D., Kudo A., Tanabe M., Kawashima Y.,

- Sakamoto H. Three-dimensional computed tomography analysis of the vascular anatomy of the splenic hilum for gastric cancer surgery. *Surgery Today*. 2018;48(9):841-847. DOI: 10.1007/s00595-018-1679-y.
7. Bokor-Billmann T., Billmann F. Spleen. In: Billmann F., Keck T, eds. *Essentials of Visceral Surgery: For Residents and Fellows*. Springer; 2023:281-292. DOI: 10.1007/978-3-662-66735-4_11.
8. Wiik Larsen J., Søreide K., Søreide J.A., Tjosevik K., Kvaløy J.T., Thorsen K. Epidemiology of abdominal trauma: An age- and sex-adjusted incidence analysis with mortality patterns. *Injury*. 2022;53(10): 3130-3138. DOI: 10.1016/j.injury.2022.06.020.
9. Fredericks C.J., Galante J.M. Splenic injuries. In: Asensio JA, Meredith JW, eds. *Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care (Third Edition)*. Elsevier; 2024:398-405. DOI: 10.1016/B978-0-323-69787-3.00068-X.
10. Savage S.A. Management of blunt splenic injury: down the rabbit hole and into the bucket. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2023;8(Suppl 1):e001119. DOI: 10.1136/tsaco-2023-001119.
11. Зенин О.К., Кафаров Э.С., Косников Ю.Н., Байсултанов И.Х., Дмитриев А.В., Батаев Х.М. Аналитическая и трехмерная (3D) анатомия сосудистого русла почки человека. Грозный: Изд-во Чеченского гос. ун-та; 2021. 218 с. [Zenin O.K., Kafarov E.S., Kosnikov Yu.N., Baysultanov I.Kh., Dmitriev A.V., Bataev Kh.M. *Analytical and three-dimensional (3D) anatomy of the vascular bed of the human kidney*. Grozny: Chechen State University Publishing House; 2021. 218 p. (in Russ.)].
12. Roux W. Ueber die verzweigungen der blutgefäße. Eine morphologische studie. *Z Naturwiss*. 1878;12:205-266.
13. Murray C.D. The physiological principle of minimum work: I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1926;12(3):207-214. DOI: 10/d4n7kt
14. Murray C.D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *Journal of General Physiology*. 1926;9(6):835-841. DOI: 10/dq9qn9
15. Taylor D.J., Saxton H., Halliday I., Newman T., Hose D.R., Kassab G.S., Gunn J.P., Morris P.D. Systematic review and meta-analysis of Murray's law in the coronary arterial circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2024;327(1):H182-H190. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2024
16. Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О.К., Кафаров Э.С. Морфометрические особенности разного типа структурных компонентов внутриоргано- венозного русла селезенки. *Человек и его здоровье*. 2024;27(1):30-38 [Dadashev A.S., Milytkh I.S., Zenin O.K., Kafarov E.S. Morphometric characteristics of different types of splenic venous vasculature's structural components. *Humans and their health*. 2024;27(1):30-38 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/04. EDN: MKLSCV.
17. Кафаров Э.С., Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О.К., авторы; ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, правообладатель. Ко-

- личественная анатомия внутриоргального венозного русла селезенки. Российская Федерация Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621572. 18 мая 2023 г. [Kafarov E.S., Dadashev A.Sh., Milykh I.S., Zenin O., inventors; FGBOU VO Penzenskiy gosudarstvennyy universitet, assignee. *Kolichestvennaya anatomiya vnutriorgan-nogo venoznogo rusla selezenki*. Russian Federation Certificate of State Registration of Database No. 2023621572. 2023 May 18. (in Russ.)]. EDN: JTQAFX.
18. Gharahi H., Zambrano B.A., Zhu D.C., DeMarco J.K., Baek S. Computational fluid dynamic simulation of human carotid artery bifurcation based on anatomy and volumetric blood flow rate measured with magnetic resonance imaging. *International Journal of Advances in Engineering Sciences and Applied Mathematics*. 2016;8(1):46-60. DOI: 10/f9tbwm.
 19. Issa R.I. Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting. *Journal of Computational Physics*. 1986;62(1):40-65. DOI: 10/fxgbtt.
 20. Lechowicz R., Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels. *Journal of Ultrasonography*. 2015;61:208-226. DOI: 10.15557/JoU.2015.0018
 21. Зенін О.К., Нікітін О.В., Чвала О.О., Бешуля О.О., Томаш Д.С., автори. Спеціальна комп'ютерна система моделювання артеріального кровоносного русла людини («Vasculograph»). Україна. Свідотство про реєстрацію авторського права на твір 29585. 27 липня 2009 р. [Zenin O.K., Nikitin O.V., Chvala O.O., Beshulya O.O., Tomash D.S., authors. *Spetsial'na komp'yuterna sistema modelyuvannya arterial'nogo krovonosnogo rusla lyudini* («Vasculograph»). Ukraine. Certificate of registration of intellectual property rights 29585. 2009 July 27. (in Ukr.)]
 22. Xiong Z., Yan Y., Wang X., Liu Z., Luo X., Zheng T. The effect of splenic vein diameter on the diagnosis of portal vein thrombosis. *Medical Physics*. 2023;50(10):6614-6623. DOI: 10.1002/mp.16481
 23. Vekilov D.P., Grande-Allen K.J. Mechanical Properties of Diseased Veins. 2018;14(3):182-187. DOI: 10.14797/mdcj-14-3-182
 24. Rosen R. *Optimality Principles in Biology*. Springer US; 1967. DOI: 10.1007/978-1-4899-6419-9
 25. Crandall C.L., Lin C.J., Wagenseil J.E. *Major vascular ECM components, differential distribution supporting structure, and functions of the vasculome*. In: The Vasculome. Elsevier; 2022:77-86. DOI: 10.1016/B978-0-12-822546-2.00010-1
 26. Valaris S., Kostourou V. *Cell-Extracellular Matrix Adhesions in Vascular Endothelium*. In: Papadimitriou E, Mikelis CM, eds. *Matrix Pathobiology and Angiogenesis*. Vol 12. Biology of Extracellular Matrix. Springer International Publishing; 2023:175-204. DOI: 10.1007/978-3-031-19616-4_7

Поступила в редакцию 21.08.2024

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Дадашев А.Ш., Зенин О.К., Милтых И.С., Батаев Х.М., Вагабов И.У., Кафаров Э.С., Яшина И.Н. Численное моделирование функциональных особенностей разных типов структурных компонентов (бионитов) внутриоргального венозного русла селезенки в норме. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):64–71. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/08. EDN: VHJCUK.

NUMERICAL MODELLING OF FUNCTIONAL PROPERTIES OF DIFFERENT TYPES OF STRUCTURAL COMPONENTS (BIUNITS) OF THE SPLENIC VENOUS VASCULATURE IN NORMAL CONDITIONS

© Dadashev A.Sh.¹, Zenin O.K.², Milytkh I.S.³, Bataev H.M.¹, Vagabov I.U.¹, Kafarov E.S.¹, Yashina I.N.⁴

¹ Kadyrov Chechen State University (CSU)

32, Sheripova Str., Grozny, Chechnia Republic, 364093, Russian Federation

² Penza State University (PSU)

40, Krasnaya Str., Penza, Penza region, 440026, Russian Federation

³ University of Palermo

61, Piazza Marina, 90133, Palermo, Italy

⁴ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to establish functional (conducting, draining, pillar) properties of different types of structural components (biunits) of splenic venous vasculature by their numerical modelling based on the results of morphometry.

Materials and methods. Virtual (digital) models of different types of splenic venous biunits based on their morphometric characteristics obtained earlier were used as objects for the study. We distinguished 4 types of splenic venous biunits: 1 type – complete asymmetry, the diameter of the proximal segment (D) is not equal to the diameters of the larger (dmax) and smaller (dmin) distal segment $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$, 2 type – lateral asymmetry, $D = d_{\max}$, $D \neq d_{\min}$, 3 type – unilateral symmetry, $D \neq d_{\max}$, $d_{\min} = d_{\max}$, 4 type – complete symmetry, $D = d_{\max} = d_{\min}$. ANSYS Student computer program was used to analyse the conductive function (haemodynamic resistance) and pillar function (structural rigidity) of virtual models of different types of splenic venous biunits. The drainage function of virtual models of different types of splenic venous biunits was analysed using the Vasculograph computer program.

Results. It was found that in the direction of increasing the value of the index characterising 1) hemodynamic resistance biunits of different types of splenic venous vasculature were arranged as follows: 1st type, 2nd type, 3rd type, and 4th type; 2) draining function: 4th type, 2nd type, 3rd type and 1st type; 3) pillar function: 4th type, 3rd type, 2nd type and 1st type.

Conclusion. Different types of splenic venous biunits take part in fulfilment of conducting, draining and pillar functions to an unequal extent. The main role in fulfilment of the functions of blood conduction, drainage of the spleen tissue and creation of the "soft skeleton" of the organ belongs to type 1 splenic venous biunits. The morphometric characteristics of type 1 biunits can be used as a morphometric standard of the splenic venous norm.

Keywords: spleen; morphometry; venous vasculature; structural component – biunit.

Dadashev Ali S. – Postgraduate student of the Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, Assistant, CSU, Grozny, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8502-0841. E-mail: mukulatara95@mail.ru

Zenin Oleg K. – Dr. Sci. (Med.), Professor; Professor at the Department of Human Anatomy, PSU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5447-1989. E-mail: zen.olegz@gmail.com (corresponding author)

Milytkh Ilia S. – MSc student, University of Palermo, Palermo, Italy. ORCID iD: 0000-0002-9130-3255. E-mail: contact@milytkh.com

Batayev Khizir M. – Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Faculty Therapy, CSU, Grozny, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3213-6474. E-mail: hizir62@mail.ru

Vagabov Islam U. – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, CSU, Grozny, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6033-8148. E-mail: malsi_85@mail.ru

Kafarov Edgar S. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, CSU, Grozny, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5447-1989. E-mail: zen.olegz@gmail.com

Yashina Irina N. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at Department of Human Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6235-2309. E-mail: bik2709@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

This study was approved by the Local Ethical Committee of the Medical Institute of the A.A. Kadyrov Chechen State University (protocol No. 258/24-77 of 16 October 2023).

AUTHORS CONTRIBUTION

Dadashev A.S. – data collection and analysis, drafting of the manuscript. Milytkh Ilia S. – statistical analysis, manuscript drafting, technical and scientific editing of the manuscript. Zenin O.K. – conceptualized and designed the paper, critically revised the manuscript for important intellectual content. Bataev H.M., Kafarov E.S. – development of the concept and design of the study; Vagabov I.U. – data collection and analysis; Yashina I.N. – critically revised the manuscript for important intellectual content.

Received 21.08.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Dadashev A.Sh., Zenin O.K., Milytkh I.S., Bataev H.M., Vagabov I.U., Kafarov E.S., Yashina I.N. Numerical modeling of functional properties of different types of structural components (biunits) of the splenic venous vasculature in normal conditions. *Humans and their health*. 2025;28(2):64–71. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/08. EDN: VHJCUK.

ОЖИРЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА И ЕГО ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ РЕСВЕРАТРОЛОМ

© Шевченко О.А., Должиков А.А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»)
Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Цель – исследование изменений жировой ткани костного мозга проксимальных половин бедренной и большеберцовой костей при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе и его терапии ресвератролом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 15 самках крыс Вистар. Модель постменопаузального остеопороза создавали двусторонней овариэктомией со сроком наблюдения 56 суток. Терапию ресвератролом в экспериментальной группе проводили ежедневным внутривнутренним введением в дозе 2 мг/кг на протяжении такого же срока наблюдения. Проведены гистологическое исследование с компьютерным анализом изображений и морфометрией, абсорбционная рентгеновская денситометрия.

Результаты. Двусторонняя овариэктомия у экспериментальных животных – крыс Вистар, через 8 недель вместе с остеопоротическим поражением костных элементов приводит к увеличению объема костномозговой жировой ткани с гиперпластическим типом ожирения в бедренной кости и смешанным в большеберцовой. Ресвератрол в дозе 2 мг/кг, не влияя на диаметр адипоцитов, достоверно уменьшает их количество, снижая степень костномозгового ожирения.

Заключение. Ресвератрол в дозе 2 мг/кг обладает выраженным фармакологическим действием на жировой компонент костного мозга бедренной и большеберцовой костей в модели постменопаузального остеопороза у крыс Wistar, снижая степень костномозгового ожирения. Это может отражать его влияние на коммитирование костномозговых стромальных предшественников с переключением преимущественно на остеобластическое направление дифференцировки, что объясняет его остеопротективный и регенераторный эффекты.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; ресвератрол; адипогенез; остеопротекция.

Шевченко Ольга Александровна – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID ID: 0000-0003-4881-6378. E-mail: olya_dolzikhova@mail.ru

Должиков Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID ID: 0000-0001-7425-8416. E-mail: anatomda@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

С современных позиций медицинская и социальноэкономическая значимость остеопороза (ОП) как основного возраст-ассоциированного метаболического заболевания скелета определяется несколькими аспектами. Во-первых, неблагоприятным эпидемиологическим прогнозом распространенности ОП и его инвалидизирующих травматологических осложнений на ближайшее десятилетие [1, 2]. Во-вторых, наличием достаточного количества клинических и экспериментальных данных, позволяющих рассматривать остеопороз как возможный компонент метаболического синдрома [3-6], что определяет потенциальные пути поиска средств многоцелевой фармакотерапии. Наконец, изменения состава стромального компонента костного мозга, содержащего среди стромальных элементов и остеогенные предшественники, с увеличением доли жирового компонента расценивается как одно из проявлений костного старения [7]. Поэтому вопросы патогенеза остеопороза и поиска средств профилактической или лечебной фармакокоррекции выходят за рамки собственно проблемы ОП и его осложнений, распространяясь в область геронтологии и геронтопротекции, а также терапии заболеваний, входящих в комплекс метаболического синдрома. Биологическая

обоснованность и значимость исследований костномозговых изменений при метаболической патологии скелета обосновываются тем, что стромальный компонент костного мозга содержит общие предшественники и остеогенной, и адипоцитарной линий дифференцировки – костномозговые стромальные стволовые клетки [8]. В связи с этим нами поставлена цель данного исследования.

Цель исследования – изучить изменения адипоцитарного компонента костного мозга бедренной и большеберцовой костей при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе и его фармакотерапии ресвератролом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 15 белых крысах-самках Wistar массой 280-300 г, соответствующей биологическому возрасту 6 месяцев – возрасту скелетной зрелости, который рекомендуется для начала подобных экспериментов с моделированием постменопаузального остеопороза [9].

Исследованы проксимальные половины бедренной и большеберцовой костей: бедренная –

от головки до середины диафиза, большеберцовая – от мыщелков до середины диафиза. Первая из них выбрана объектом исследования как являющаяся основным местом свойственных остеопорозу низкоэнергетических переломов. Большеберцовая выбрана в связи с тем, что в клинике является объектом ультразвуковой диагностической и скрининговой оценки минеральной плотности скелета, а также технической доступностью для денситометрии у крыс.

Животные были рандомизированы на 3 равные группы.

1. Ложнооперированные, у которых выполняли лапаротомию без каких-либо последующих воздействий.

2. Контрольная с моделированием постменопаузального остеопороза двусторонней овариоэктомией.

3. Экспериментальная с моделью ОП и ежедневным внутрибрюшинным введением ревератрола на физрастворе в дозе 2 мг/кг. Срок завершения эксперимента 8 недель выбран нами на основании предыдущих исследований [10, 11], в которых показано, что остеопоротическое поражение в данной модели начинает формироваться с четырех недель и достигает полной картины к 8. Хирургические вмешательства выполнены под общей анестезией внутрибрюшинным введением золетила и медитина. На 57-й день на мультифункциональной лабораторной рентгеновской установке IN-VIVO MS FX PRO (Bruker; США) с системой молекулярной визуализации при помощи программного обеспечения Bone Density Software выполняли денситометрию изучаемых частей скелета с оценкой минеральной плотности кости (g/cm^3) по показателю ослабления рентгеновского излучения на единицу глубины материала – BCD (Bone Column Density). После этого животных выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом. Весь костный материал фиксировали в 10% забуференном формалине «Histosafe» и после декальцинации в жидкости «Surgipath DecalcifierII» (Leica, Германия), автоматическим способом заливали в парафин с последующим изготовлением и окраской гистологических срезов толщиной 7 мкм гематоксилином и эозином и по Маллори. Основное гистологическое исследование с морфометрией проведено на цифровых аналогах препаратов, полученных с помощью системы сканирования и архивирования изображений Hamamatsu. При необходимости детализации препараты изучали обычной световой микроскопией под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000» и программным обеспечением для морфометрии («McrAView 7.3.1.7», ЛОМО-микросистемы, Россия), используя

объектив масляной иммерсии со 100-кратным увеличением.

Морфометрически оценивали следующие показатели:

- 1) толщину костных трабекул;
- 2) диаметры адипоцитов (при отклонении от строго округлой формы клеток определяли один наибольший размер);
- 3) среднее абсолютное количество клеток на поле зрения с анализом 30 случайных полей зрения;
- 4) удельный объем жировой ткани.

Линейные измерения структур проводили аналитическим модулем названной сканирующей системы NDP.View 2. Удельный объем жировой ткани оценивали методом точечного счета по Г.Г. Автандилову, применяя компьютерный аналог прозрачной морфометрической сетки с 49 точками.

Статистическую обработку данных проводили средствами электронных таблиц MS Excel 2003 по стандартным формулам. Так как распределение данных было нормальным (по критерию Шапиро-Уилка) и дисперсии изучаемых признаков не отличались, оценку достоверности отличий проводили по t-критерию Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указано выше, ранее нами в собственных экспериментах было показано, что двусторонняя овариоэктомия вызывает морфологические изменения и снижение минеральной плотности костей, начинающиеся с 4 недель, достигающие полного формирования к 8 неделям и экстраполируемые на патологию у человека. Было отмечено, что жировое замещение костного мозга является одним из проявлений остеопоротического поражения. В настоящем исследовании получены следующие новые результаты и уточнения предшествующих. В бедренной кости (рис. 1) визуальное жировое замещение костного мозга примерно в равной степени выражено и в головке, и в диафизе кости, характеризуясь утратой свойственной интактному костному мозгу дискретности распределения отдельных адипоцитов и их групп. Значимым является то, что основным количественным изменением явилось достоверное увеличение численности клеток, составившее в среднем на поле зрения $32,4 \pm 0,5$ (против $19,0 \pm 0,6$ в первой группе). Средний диаметр клеток при этом достоверно меньше (табл. 1), что свидетельствует о гиперпластическом типе ожирения. Такой механизм снижения остеогенного потенциала

Таблица 1

Table 1

Средние диаметры адипоцитов костного мозга бедренной и большеберцовой костей

Average diameters of bone marrow adipocytes of femoral and tibial bones

Кость Bone	Экспериментальные группы Experimental group		
	Ложнооперированные False-operated	Операция 8 недель Operation 8 weeks	Операция 8 недель+ресвератрол Operation 8 weeks+resveratrol
Бедренная Femur	39.3±0.8	32.3±0.8*	30.0±0.9*
Большеберцовая Tibia	40.75±1.1	35.8±0.7*	36.6±0.8*

Примечание: *достоверные отличия от группы ложнооперированных; **достоверные отличия от группы с остеопорозом.

Note: *significant differences from the group of those who underwent false surgery; **significant differences from the group with osteoporosis.

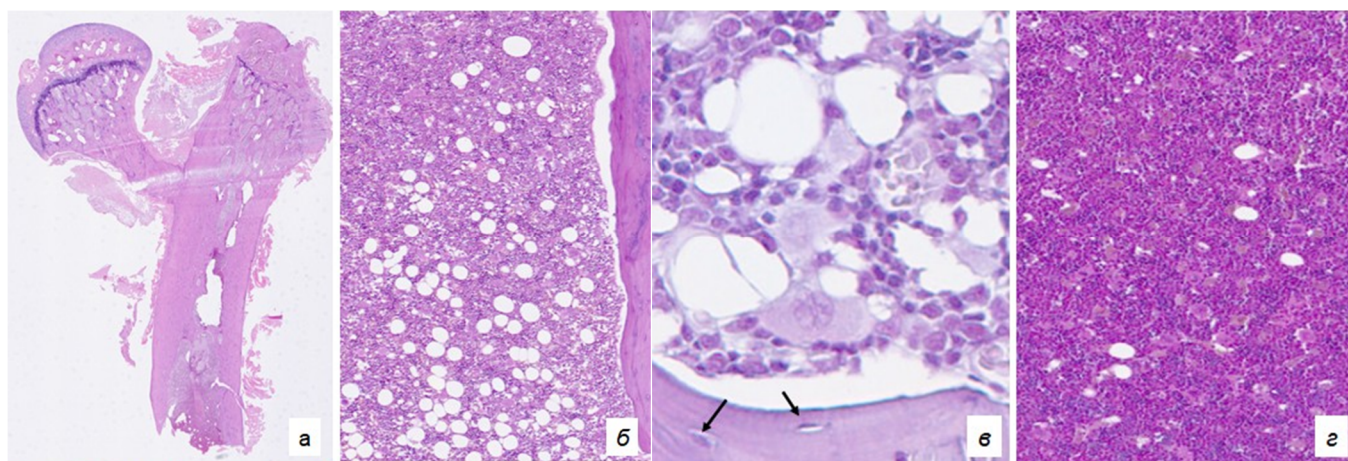


Рис. 1. Гистоструктура бедренной кости у ложнооперированных животных (а), через 8 недель после овариэктомии (б, в) и при терапии ресвератролом (г): а – костномозговые пространства в обеих частях кости с преобладанием гемопоэтического компонента, малочисленными адипоцитами; б – увеличенное количество адипоцитов в диафизе (б) и головке (в); г – состав костного мозга близкий к интактному, с малочисленными дискретно расположенными адипоцитами. Окр. гематоксилином и эозином. Сканированные препараты.

Fig. 1. Histostructure of the femur in falsely operated animals (a), 8 weeks after ovariectomy (б, в) and during resveratrol therapy (г): а – bone marrow spaces in both parts of the bone with a predominance of the hematopoietic component, small adipocytes; б – increased number of adipocytes in the diaphysis (б) and head (в); г – bone marrow composition is close to intact, with small discretely located adipocytes. Ocd with hematoxylin and eosin. Scanned medications.

костномозговых стромальных клеток установлен и для процессов костного старения, при котором значение имеет не только и не столько усиление резорбтивных явлений, сколько переключение костномозговых предшественников на адипоцитарный путь дифференцировки. В частности, при исследовании культуры костномозговых мезенхимальных стволовых клеток от пациентов в возрасте 68-81 год в сравнении с молодыми (18-29 лет) установлено, что снижение остеогенного потенциала связано именно со снижением пролиферативной активности мезенхимальных предшественников и количества остеобластических клеток, а не их функции [12].

В большеберцовой кости (рис. 2) выявлены принципиально сходные изменения: ожирение костного мозга диафиза, достигавшее субтотальной степени, но имевшее в отличие от бедренной кости смешанный тип. Значимой особенностью костных изменений явилось более частое, чем в бедренной кости, обнаружение ко-локализации типичных очагов остеокластической резорбции и гибели остеоцитов по типу апоптоза с запустеванием лакун.

В экспериментальной серии с терапией ресвератролом в обеих костях выявлены значимые изменения, свидетельствующие о влиянии препарата на жировой компонент изученных костей. Распределение адипоцитов стало дискрет-

ным – свойственным нормальному костному мозгу, явно преобладал гемопоэтический компонент. Средний диаметр клеток остался значимо и достоверно меньше, чем у ложнопериоперированных животных, но в сравнении с нелечеными животными это отличие оказалось недостоверным ($p=0,25$), что может быть связано с сохранением выраженного полиморфизма адипоцитов с наличием крупных клеток. Кроме среднего диаметра размерные характеристики адипоцитов были оценены по спектру размерных групп. Для этого в обеих костях выделены 2 размерные группы: до среднего диаметра включительно и больше него. В обеих костях при 8-недельном остеопорозе выявлено преобладание клеток первой группы (56% против 44% в бедренной; 57% против 44% в большеберцовой). При терапии ресвератролом такое соотношение сохранилось только в бедренной кости (56,2% против 43,8%), а в большеберцовой оно приняло обратный характер (52,6% более крупных против 47,4% первой группы). Но в целом как наиболее значимое изменение мы рассцениваем уменьшение количества адипоцитов. В бедренной кости в среднем на поле зрения оно оказалось значительно меньшим ($17,7 \pm 0,4$) в сравнении с 8-недельным остеопорозом и даже незначительно с пограничной ($p=0,047$) достоверностью в сравнении с ложнопериоперирован-

ными животными. Таким образом, диаметр адипоцитов значимо уменьшился при остеопоротическом поражении, а терапия ресвератролом на него не повлияла. Ее эффект проявился в снижении количества адипоцитов, что в бедренной кости выявлено по результатам подсчета количества адипоцитов в полях зрения, а в большеберцовой при определении удельной площади жировой ткани. Данный показатель использован для большеберцовой кости из-за ее анатомических особенностей и, по нашему мнению, является интегративным, так как учитывает и диаметр адипоцитов, и их количество. Выявлено достоверное ($p=0,0055$) двукратное (с $11,1 \pm 0,4$ до $5,5 \pm 1,9$) уменьшение удельной доли жировой ткани.

В настоящее время ожирение и ассоциированная с ним патология, входящая в структуру метаболического синдрома, рассматриваются как приобретшие характер неинфекционной эпидемии [13]. В контексте взаимосвязи с ними рассматривается и проблема остеопороза [6], несмотря на то, что путь формирования современных представлений не был лишен противоречий, прежде всего в клинических и эпидемиологических исследованиях вследствие различий в дизайне исследований, возрастных, гендерных и этнических факторов. Литератур-

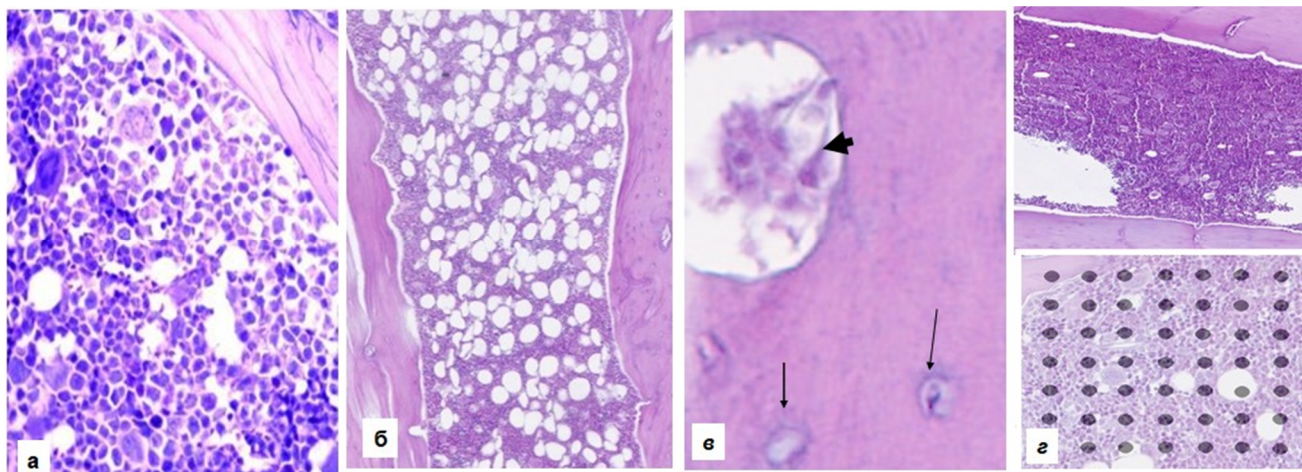


Рис 2. Гистоструктура костного мозга диафиза большеберцовой кости у ложнопериоперированных животных (а), при остеопорозе (б, в) и при терапии ресвератролом г); а – костномозговое пространство губчатого вещества с преобладанием гемопоэтических элементов, адипоциты одиночные и мелкими группами, имеющими из-за плотного прилегания клеток вид пустот неправильной формы; б – участок выраженного гиперпластического ожирения диафизарного пространства; в – остеокласт в широкой резорбционной лакуне (острие стрелки) и апоптотически измененные остеocyты (тонкие стрелки); г – редукция жирового компонента до единичных дискретно расположенных адипоцитов (в нижней части участок с проекцией морфометрической сетки). Окр. гематоксилином и эозином. Сканированные препараты.

Fig. 2. Histostructure of the bone marrow of the tibial diaphysis in falsely operated animals (a), with osteoporosis (б, в) and with resveratrol therapy (г); а – bone marrow space of a spongy substance with a predominance of hematopoietic elements, single and small groups of adipocytes having the appearance of irregularly shaped voids due to the tight fit of cells; б – an area of pronounced hyperplastic obesity of the diaphyseal space; в – osteoclast in a wide resorption lacuna (arrowhead) and apoptotically altered osteocytes (thin arrows); г – reduction of the fat component to single discretely located adipocytes (in the lower part there is a section with a projection of a morphometric grid). Ocd with hematoxylin and eosin. Scanned specimens.

ные данные столь многочисленны (Поиск в базе PubMed по ключевым словам «osteoporosis» и «obesity» дает более 2000 ссылок), что их анализ выполнен в основном по результатам мета-аналитических работ. Первым рассматриваемым вопросом является влияние жировой массы на состояние скелета. В нем необходимо строго разграничивать эффекты внекостной жировой ткани и костномозговой. В характеристике роли первой в одной из заслуживающих первоочередного внимания аналитических работ [13] к полезным для скелета эффектам жировой ткани отнесены механическая защита при падении, стимулирующее действие нагрузки массой на кортикальную кость, остеогенный локальный эффект лептина, большая активность ароматазы с увеличением продукции эстрадиола. Но количество отрицательных эффектов оказывается вдвое большим (стимуляция остеокластогенеза и резорбции провоспалительными цитокинами, прежде всего TNF- α , через RANKL/RANK сигнальный путь, ингибирующий остеогенез эффект центрального действия лептина, опосредованный синаптическими вегетативными путями, отрицательное действие гипергликемии и инсулинопении, локальный синтез кортизола, активация рецептора пролифератора пероксисом PPAR γ), если из первого перечня обоснованно исключить фактор защиты при падении, являющийся лишь отражением исторических механистических представлений. В одной из зарубежных работ, содержащей мета-анализ более 100 публикаций, под заголовком «Ожирение, остеопороз и костный метаболизм» приведены сходные факторы «за» и «против» жировой ткани [3]. Фактор механической защиты расценивается как излишне упрощенный и отвергается. В обеих работах отдельный раздел представлен более значимым для рассматриваемой проблемы анализом роли костномозговой жировой ткани. В первой из них приводятся данные исследований начала века, заслуживающие отражения. В них было установлено, что костномозговые мезенхимальные клетки от пациенток с остеопорозом экспрессируют большее количество маркеров адипоцитарной дифференцировки, чем клетки от пациенток без остеопороза и большее их число дифференцировалось в адипоциты. Большее же внимание уделено характеристике основного активатора костномозгового адипогенеза – пролифератора пероксисом и его ядерному рецептору PPAR γ , открытому еще с начала века после исследований Akune T. et al. [14] в экспериментах на гетерозиготных мышцах с дефицитом PPAR γ , у которых обнаружена высокая костная масса с усиленным остеобластогенезом.

Вторым вопросом является роль жировой ткани в механизмах скелетного старения. Речь идет не о не требующем доказательств инволюционном жировом замещении красного костного мозга, как и других кроветворных органов, а об изменениях собственно костной ткани. Этот факт практически не оспаривается, а исследовательские усилия направлены в основном на выяснение тонких механизмов данного процесса и возможность влияния на него. А в связи с последним речь идет не о стремлении остановить естественные биологические события, а сделать их соответствующими современному понятию «здоровое старение». И здесь исследовательские пути тем или иным образом пролегают через обеспечение метаболического здоровья, прежде всего связанного с метаболизмом липидов. Выделено понятие «эктопическое ожирение» – увеличение жировых накоплений вне жировой ткани, как один из самых ранних ключевых признаков метаболических нарушений, в частности сахарного диабета 2 типа [15]. На основе анализа литературных данных в механизмах ожирения костного мозга в связи с патогенезом остеопороза можно выделить две основные группы факторов. Во-первых, изменения клеточного, конкретнее митохондриального, метаболизма с дисбалансом между поступлением липидов и их оксидацией, то есть митохондриальную дисфункцию. Во-вторых, сдвиги в дифференцировке стромальных костномозговых предшественников. Первое доказывается следующим. Самые последние разработки эффективных антиостеопоротических средств представлены фармакологическими субстанциями – ингибиторами оксидативного стресса [16], а еще в начале текущего десятилетия [17] опубликованы результаты исследования остеобластической дифференцировки и биогенеза митохондрий под влиянием ресвератрола в культуре периостальных клеток человека из челюстей. Однозначных доказательств повышения жизнеспособности и пролиферативной активности клеток не найдено. Но при этом установлено повышение уровня щелочной фосфатазы и минерализации, что свидетельствует о дифференцировочном эффекте, а самое главное – обнаружено повышение биогенеза митохондрий. Этот аспект представляется высоко значимым, так как давно постулировано и вошло в серию фундаментальных медико-биологических концепций под общим заголовком «Hallmarks», что митохондриальная дисфункция является одним из ключевых признаков старения вообще [18].

Второй тип клеточных событий на территории костномозговых компартментов также имеет большую доказательную базу. Прежде всего, центральным фактом является то, что костно-

мозговые стромальные стволовые клетки являются источником всех негемопоэтических линий дифференцировки: хондрогенной, остеогенной, эндотелиальной, адипоцитарной, фибробластической. Конкретный путь дифференцировки зависит от многочисленных эпигенетических регуляторных факторов, и при этом допускается ряд вариантов переключения с одной линии на другую даже на стадии зрелых клеток [8, 19]. О главном факторе адипогенеза – пролифераторе пероксисом, было сказано выше. Объем информации о различных факторах регуляции коммитирования и дифференцировки клеточных линий за последнее десятилетие достиг грани обозримого. Можно лишь выделить их основные группы: прямые межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, многочисленные ростовые и транскрипционные факторы, микроРНК. В целом же центральным в процессе костного старения оказываются снижение пролиферативного потенциала костномозговых мезенхимальных стволовых клеток и преобладание адипоцитарного коммитирования [8].

Относительно эффектов ресвератрола и других полифенолов данные также многочисленны, начиная с начала века. Однако в первых работах исследовались большие (вплоть до 400 мг/кг в день) дозы препаратов [19]. Тем не менее можно перечислить основные выявленные и подтвержденные методами соответствующего времени эффекты: ингибирование адипоцитогенеза на этапе предшественников, индукция апоптоза зрелых клеток, ингибирование липогенеза при стимуляции липолиза, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и, соответственно, негативная модуляция остеокластогенного пути RANKL/RANK. Из существенно более современных исследований адекватных дозировок заслуживают внимания данные Feng et al. [20], которые на модели овариоэктомии у достигших скелетной зрелости крыс Sprague-Dawley *in vivo* и *in vitro* методами оценили эффекты трех пероральных доз ресвератрола: 5 мг/кг, 25 мг/кг и 45 мг/кг в день с началом введения через 7 суток после овариоэктомии на протяжении 8 недель. Морфологически исследован дистальный конец бедренной кости – мышечки, а компьютерной микротомографией – поясничный отдел позвоночника. Установлено, что активностью обладают средняя (25 мг) и высокая (45 мг) дозы, а низкая (5 мг) проявила малую эффективность по данным инструментальных (рентгенденситометрия, компьютерная микротомография) и *in vitro* клеточных (оценка остеобластической дифференцировки в культуре костномозговых стромальных клеток) методов. Однако по показателям сыво-

роточного уровня щелочной фосфатазы и остеокальцина умеренный позитивный эффект выявлен при всех испытанных дозах. Но в части микроструктурных изменений данные ограничены описаниями общего характера в субъективных терминах «тоньше», «меньше», «улучшение», без оценки отдельных костных клеточных элементов, других костных микроструктур и без морфометрии. Тем не менее доказана реализация антиостеопоротического эффекта ресвератрола через повышение экспрессии транскрипционного регулятора *sirt1*, ведущего к ингибированию фосфорилирования и активности ядерного фактора κB , а поэтому главного активатора остеокластогенеза – пути RANKL/RANK. Не вдаваясь в детали этой отдельной сложной темы, необходимо указать, что названный транскрипционный фактор *sirt1* принадлежит большому семейству NAD-зависимых деацетилаз, которые в последнее время пристально изучаются в связи с механизмами геронтопротекции [21].

Полученные нами данные, свидетельствующие о преимущественном влиянии ресвератрола на численность популяции костномозговых адипоцитов, то есть снижение степени гиперпластического ожирения, укладываются в указанные современные концепции баланса (образно представляемого некоторыми зарубежными авторами в виде «весов») между остеобластическим и адипоцитарным коммитированием и дифференцировкой как основы «костного здоровья» [21].

Полученные данные позволяют заключить, что ресвератрол в ежедневной дозе 2 мг/кг обладает высокой фармакологической эффективностью при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе у лабораторных животных – крыс, определяемой редукцией адипоцитарного компонента костномозговых пространств, вероятнее, объяснимой ингибированием адипоцитарного коммитирования и дифференцировки стромальных предшественников с переключением их на остеобластическую линию. Помимо этого, значение полученных результатов состоит в определении путей для дальнейшего поиска способов коррекции, в том числе многоцелевой фармакотерапии, клеточного состава костномозгового компартмента скелета, опираясь на теорию патогенеза остеопороза как костного ожирения, которую можно распространить и на процессы скелетного старения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все эксперименты выполнены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Шевченко О.А. – выполнение экспериментальной части, проведение функциональных исследований и анализ данных, анализ литературы, редактирование рукописи; Должиков А.А. – разработка концепции исследования и плана выполнения эксперимента, анализ морфологических данных, написание первичного варианта статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рожинская Л.Я., Луценко А.С. Отчет о международном симпозиуме «Актуальные вопросы лечения пациентов с остеопорозом». *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(3):33–34 [Rozhinskaya L.Y., Lutsenko A.S. Report on the international symposium on osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(3):33–34 (in Russ)]. EDN: GTXKDU.
2. Клинические рекомендации «Остеопороз» 2021; 82 с. [Clinical recommendations “Osteoporosis” 2021; 82 p. (in Russ)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4
3. Gkastaris K., Goulis D.G., Potoupnis M., Anastasilakis A.D., Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(3):372–381.
4. Arjunan D., Prasad T.N., Das L., Bhadada S.K. Osteoporosis and Obesity. *Indian J Orthop*. 2023;57(Suppl 1):218–224. DOI: 10.1007/s43465-023-01052-9.
5. Kim T.Y., Schafer A.L. Diabetes and Bone Marrow Adiposity. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(6):337–344. DOI: 10.1007/s11914-016-0336-x.
6. Martiniakova M., Biro R., Penzes N., Sarocka A., Kovacova V., Mondockova V., Omelka R. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4827. DOI: 10.3390/ijms25094827.
7. Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение костной ткани. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2): 147–153 [Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Aging bone. *Russian journal of geriatric medicine*. 2020;(2):147–153 (in Russ)]. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153. EDN: UDAFYN.
8. Infante A., Rodríguez C.I. Osteogenesis and aging: lessons from mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):244. DOI: 10.1186/s13287-018-0995-x.
9. Yousefzadeh N., Kashfi K., Jeddi S., Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J*. 2020;19:89–107. DOI: 10.17179/excli2019-1990.
10. Должиков А.А., Шевченко О.А. Стимуляция пролиферации и остеобластической дифференцировки остеогенных предшественников как фармакологические эффекты ресвератрола при гипопэстрогения-индуцированном остеопорозе: структурно-функциональные проявления и возможные механизмы. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):109–118 [Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A. Stimulation of proliferation and osteoblastic differentiation of osteogenic precursors as pharmacological effects of resveratrol in hypoestrogenism-induced osteoporosis: structural and functional manifestations and possible mechanisms. *Humans and their health*. 2024;27(3):109–118 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/11. EDN: XMAUWW.
11. Должиков А.А., Шевченко О.А., Должикова И.Н. Динамика структурно-функциональных изменений в проксимальном эпифизе бедренной кости при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе и терапии ресвератролом. *Modern Science*. 2024;(7-1):42–50 [Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A., Dolzhikova I.N. Dynamics of structural and functional changes in the proximal epiphysis of the femur in experimental postmenopausal osteoporosis and resveratrol therapy. *Modern Science*. 2024;(7-1):42–50 (in Russ.)]. EDN: MMYALY.
12. Stenderup K., Justesen J., Clausen C., Kassem M. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone*. 2003;33(6):919–926. DOI: 10.1016/j.bone.2003.07.005.
13. Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;14(1):21–26 [Shishkova V.N., Shishkova V.N. Obesity and osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(1):21–26 (in Russ)]. DOI: 10.14341/osteo2011121-26.
14. Akune T., Ohba S., Kamekura S., Yamaguchi M., Chung U.I., Kubota N., Terauchi Y., Harada Y., et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest*. 2004;113(6):846–855. DOI: 10.1172/JCI19900.
15. Schrauwen P., Timmers S. Can resveratrol help to maintain metabolic health? *Proc Nutr Soc*. 2014;73(2):271–277. DOI: 10.1017/S0029665113003856.
16. Трунов К.С., Даниленко А.П., Гудырев О.С., Даниленко Л.М., Покровский М.В., Скачилова С.Я., Чередниченко А.А., Романенко Ю.В. и др. Супрамолекулярный комплекс на основе производных 3-гидроксипиридина предотвращает остеопороз, вызванный дефицитом эстрогенов, ингибируя окислительный стресс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(2):28–35 [Trunov K.S., Danilenko A.P., Gudyrev O.S., Danilenko L.M., Pokrovsky M.V., Skachilova S.Ya., Cherednichenko A.A., et al. Supramolecular complex based on 3-hydroxypyridine derivatives prevents osteoporosis caused by estrogen deficiency by inhibiting oxidative stress. *Experimental and clinical pharmacology*. 2023;86(2):28–35 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-2-28-35. EDN:JGCGCN.
17. Moon D.K., Kim B.G., Lee A.R., In Choe Y., Khan I., Moon K.M., Jeon R.H., Byun J.H., et al. Resveratrol can enhance osteogenic differentiation and mitochondrial biogenesis from human periosteum-derived

- mesenchymal stem cells. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):203. DOI: 10.1186/s13018-020-01684-9.
18. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
19. Baile C.A., Yang J.Y., Rayalam S., Hartzell D.L., Lai C.Y., Andersen C., Della-Fera M.A. Effect of resveratrol on fat mobilization. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215:40-7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05845.x.
20. Feng J., Liu S., Ma S., Zhao J., Zhang W., Qi W., Cao P., Wang Z., et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014;46(12):1024-1233.
21. Пухальская А.Э., Кветной И.М., Линькова Н.С., Дятлова А.С., Гутоп Е.О., Козлов К.Л., Пальцев М.А. Сиртуины и старение. *Успехи физиологических наук.* 2022;53(1):16-27 [Pukhalskaia A.E., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Diatlova A.S., Gutop E.O., Kozlov K.L., Paltsev M.A. Sirtuins and aging. *Progress in physiological science.* 2022;53(1):16-27 (in Russ)]. DOI: 10.31857/S0301179821040056. EDN: KUNLXB.
- DOI: 10.1093/abbs/gmu103.

Поступила в редакцию 03.03.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Шевченко О.А., Должиков А.А. Ожирение костного мозга как компонент патогенеза остеопороза и его фармакокоррекция ресвератролом. *Человек и его здоровье.* 2025;28(2):72-79. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/09. EDN: WBRKKX.

BONE MARROW OBESITY AS A COMPONENT OF THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS AND ITS PHARMACOKINETIC TREATMENT WITH RESVERATROL

© Shevchenko O.A., Dolzhikov A.A.

Belgorod State National Research University (NRU "BelSU")

85, Pobedy Str., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

Objective – to investigate changes in the fatty tissue of the bone marrow of the proximal halves of the femur and tibia in experimental postmenopausal osteoporosis and its therapy with resveratrol.

Materials and methods. The study was performed on 15 female Wistar rats. A model of postmenopausal osteoporosis was created by bilateral ovariectomy with a follow-up period of 56 days. Resveratrol therapy in the experimental group was performed by daily intraperitoneal administration at a dose of 2 mg/ kg during the same follow-up period. Histological examination with computer analysis of images and morphometry, absorption X-ray densitometry were performed.

Results. Bilateral ovariectomy in experimental Wistar rat animals 8 weeks after ovariectomy, together with osteoporotic lesion, leads to an increase in the volume of bone marrow adipose tissue with hyperplastic type of obesity in the femur and mixed in tibia. Resveratrol at a dose of 2 mg / kg, without affecting the diameter of adipocytes, significantly reduces their number, reducing the degree of bone marrow obesity.

Conclusion. Resveratrol at a dose of 2 mg/kg has a pronounced pharmacological effect on the fatty component of the femoral and tibial bone marrow in the Wistar rat model of postmenopausal osteoporosis, reducing the degree of bone marrow obesity. This may reflect its effect on the fixation of bone marrow stromal precursors with a switch mainly to the osteoblastic direction of differentiation, which explains its osteoprotective and regenerative effects.

Keywords: postmenopausal osteoporosis; resveratrol; adipogenesis; osteoprotection.

Shevchenko Olga A. – Assistant at the Department of Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology, NRU "BelSU", Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4881-6378. E-mail: olya_dolzhikova@mail.ru

Dolzhikov Alexander A. – Dr. Sci. (Med), Professor, Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, NRU "BelSU", Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7425-8416. E-mail: anatomda@mail.ru (corresponding author)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All experiments were carried out in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes.

AUTHORS CONTRIBUTION

Dolzhikov A.A. – development of the research concept and design, participation in the experimental part, morphological research, intellectual final approval for publication of the manuscript; Shevchenko O.A. – experimental modeling, analysis of literature data, participation in morphological research, primary densitometric research and statistical analysis, correction of primary manuscript.

Received 03.03.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Shevchenko O.A., Dolzhikov A.A. Bone marrow obesity as a component of the pathogenesis of osteoporosis and its pharmacokinetic treatment with resveratrol. *Humans and their health.* 2025;28(2):72-79. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/09. EDN: WBRKKX.

КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВДАВЛЕНИЯ УЗЛА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА И ОБРАЗОВАНИЙ ДЛЯ ВЫХОДА ЕГО ВЕТВЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЧЕРЕПА

© Шангина Л.В.¹, Несвит Е.М.¹, Гайворонский И.В.^{1,2}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА)

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Детальное изучение вариантной анатомии внутреннего основания в области средней черепной ямки представляет интерес для практикующих врачей различных специальностей. В работе приводятся данные о морфометрических и топографо-анатомических характеристиках образований средней черепной ямки, связанных с внутричерепной частью тройничного нерва (тройничное вдавление, верхняя глазничная щель, круглое и овальное отверстия).

Цель – изучить краниометрические и топографо-анатомические характеристики вдавления узла тройничного нерва (ВУТН), круглого и овального отверстий, верхней глазничной щели при различных формах мозгового черепа.

Материалы и методы. Исследование проводилось на черепах европеоидной расы мужского пола, которые были разделены на 3 группы в соответствии с поперечно-продольным черепным указателем: долихо-, мезо- и брахикраны.

Результаты. Установлено, что морфометрические характеристики вдавления узла тройничного нерва соотносились с поперечно-продольными размерами черепа, изменялись его ширина (поперечный размер) в группах мезокранов и брахикранов и расстояние от вершины пирамиды до медиального края вдавления в группах долихокранов и мезокранов. Отличались также размеры отверстий, в которых проходят ветви тройничного нерва (верхняя глазничная щель, круглое и овальное отверстия). Обращают на себя внимание различия некоторых характеристик контрлатеральных сторон исследования.

Заключение. Анализ показателей образований для ВУТН и ветвей тройничного нерва необходимо проводить с учетом формы мозгового черепа и для каждой стороны в отдельности. Можно полагать, что морфометрические отличия исследованных образований обусловлены функциональной асимметрией головного мозга (правша, левша), однако это требует проведения специальных исследований.

Ключевые слова: тройничный нерв; краниометрия; тройничное вдавление; круглое отверстие; овальное отверстие; верхняя глазничная щель; формы черепа.

Шангина Людмила Владимировна – преподаватель, аспирант кафедры нормальной анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0009-0001-3657-2946. E-mail: dr.shanginalv@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Несвит Евгения Михайловна – канд. мед. наук, преп. каф. нормальной анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-2612-1922. E-mail: evgenianesvit@gmail.com

Гайворонский Иван Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург; зав. кафедрой морфологии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-7232-6419. E-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

Известно, что вариантная анатомия величины и расположения каналов и отверстий средней черепной ямки важна для лучевых диагностов, оториноларингологов, неврологов, нейрохирургов, так как в клинической практике нередко возникают компрессионные повреждения сосудов или нервных структур и чаще всего внутричерепных структур тройничного нерва [1-3]. Знание нормативных значений этих образований внутреннего основания черепа позволяет дифференцировать их вариантную анатомию, аномалии развития и повреждения при различных заболеваниях. Средняя черепная ямка образована телом и большими крыльями клиновидной кости, передней поверхностью пирамиды и чешуей обеих височных костей. Между большими, малыми крыльями клиновидной кости и ее телом находится верхняя глазничная щель, через которую в полость глазницы проходят первая

ветвь тройничного нерва – глазной нерв, а также отводящий, глазодвигательный и блоковый нервы. Позади и ниже верхней глазничной щели располагается круглое отверстие, через которое проходит верхнечелюстной нерв – вторая ветвь тройничного нерва. Овальное отверстие находится несколько кзади и латеральнее предыдущего, содержит нижнечелюстной нерв – третья ветвь тройничного нерва. Знания топографии и анатомических ориентиров в средней черепной ямке, а именно размеров круглого и овального отверстий, необходимы для выполнения внутричерепных манипуляций при лечении невралгии тройничного нерва, установке электродов для стимуляции тройничного нерва и селективной биопсии его ветвей [4-8].

Несомненно, сведения о топографии и размерах отверстий в средней черепной ямке, их взаимоотношениях могут быть полезны при

проведении проводниковой анестезии верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. В специальной литературе имеются сведения о топографии и размерах овального и круглого отверстий, которые представляют интерес как анатомические ориентиры при проведении внутричерепных оперативных вмешательств на внутричерепных структурах тройничного нерва [9, 10]. Вместе с тем прицельных анатомических исследований этих вопросов ранее не проводилось.

Цель исследования – изучить краниометрические и топографо-анатомические характеристики вдавления узла тройничного нерва, круглого и овального отверстий, верхней глазничной щели при различных формах мозгового черепа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ краниометрических параметров был выполнен на 76 черепах европеоидов – мужчин второго периода зрелого возраста без отсутствия зубов. Из исследования исключались объекты с врожденными или приобретенными дефектами костной ткани, травматическими повреждениями, деформациями, а также частичной или полной адентией.

Черепы были распределены в соответствии с формой мозгового черепа на три группы: долихокранные (10 экземпляров), мезокранные (30 экземпляров) и брахиокранные (36 экземпляров). Для оценки морфологического строения мозгового отдела черепа использовали стандартизированные антропометрические методики с применением поперечно-продольного черепного указателя: брахиокраны – более 80, мезокраны – 75-79,9, долихокранные – менее 75.

Измерения в области средней черепной ямки проводили с правой и левой сторон, определяли следующие размеры: продольный и поперечный размеры вдавления узла тройничного нерва (ВУТН) и отношение этих размеров, глубину ВУТН, расстояние от вершины пирамиды до ВУТН; диаметр круглого отверстия (диаметр КО), длину и ширину овального отверстия (ОО) и отношение этих размеров, расстояние от латерального края ОО до остистого отверстия (ОстО), расстояние от медиального края ОО до нижнемедиального края верхней глазничной щели (ВГЩ), высоту и длину ВГЩ и ее высотно-продольное отношение, расстояния между срединной плоскостью и медиальными краями КО, ОО и ВГЩ, расстояние от середины заднего края вдавления узла тройничного нерва до КО и ОО и нижнего края ВГЩ.

Замеры выполнялись с использованием кронциркуля, цифрового штангенциркуля и линейки с определением размерности в миллимет-

рах (мм). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерных программ R версии 3.4.1 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria) с графическим интерфейсом пользователя jamovi. В исследовании применялись классические методы описательной статистики. Для сравнения количественных показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (выбор теста зависел от нормальности распределения данных, оцененной с помощью критерия Шапиро-Уилка), а для анализа различий в трех группах – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении различных краниометрических характеристик у черепов с крайними формами (брахи- и долихокранные) при помощи дисперсионного анализа нами были выявлены достоверные различия по наибольшему латерально-медиальному (поперечному) размеру ВУТН ($p=0,002$), отношению поперечно-продольного размера ВУТН ($p=0,002$) и расстоянию от вершины пирамиды до медиального края ВУТН ($p=0,040$).

При проведении post-hoc тестов Games-Howell было обнаружено, что по наибольшему латерально-медиальному (поперечному) размеру ВУТН достоверно отличались мезокраны и брахиокраны ($p<0,01$). У мезокранов он составил $10,09\pm 0,6$ мм, а у брахиокранов – $11,7\pm 0,4$ мм. Статистически значимые различия в соотношении ширины и длины ВУТН были зафиксированы между группами мезокранов и брахиокранов ($p<0,01$). Кроме того, расстояние от вершины пирамиды височной кости до медиального края ВУТН у долихокранов ($1,48\pm 0,57$ мм) оказалось существенно меньше, чем у мезокранов ($3,13\pm 0,11$ мм).

Сопоставление топографо-анатомических параметров и размеров ВУТН с контралатеральных сторон позволило установить наличие типовых различий у всех форм черепа. В табл. 1 представлены данные при различных формах черепа с правой стороны внутреннего основания черепа. Использование post-hoc теста Games-Howell позволило выявить статистически значимые различия в расстоянии от вершины пирамиды до медиального края ВУТН между долихокранными и мезокранными черепами. Несмотря на то, что общий дисперсионный анализ не показал достоверных отличий в группах по отношению поперечного размера ВУТН к продольному ($p=0,074$), при проведении post-

нос теста Games-Howell было обнаружено, что группы мезокранов и брахикранов по этому показателю достоверно отличались ($p=0,048$).

При анализе левосторонних параметров ВУТН при различных формах черепа обнаружены статистически значимые различия в поперечном диаметре ($p=0,012$) и максимальной глубине ($p=0,046$) ВУТН (табл. 2). Post-hoc тест Games-Howell подтвердил межгрупповые раз-

личия между мезокранами и брахикранами по обоим показателям ($p=0,005$). Дополнительно выявлена значимая разница в соотношении поперечно-продольных размеров ВУТН ($p=0,033$) при сравнении этих же групп.

В табл. 3 представлено сопоставление средних величин размеров КО, ОО и ВГЩ при различных формах мозгового черепа.

Таблица 1

Table 1

Краниометрические характеристики вдавления узла тройничного нерва в зависимости от формы мозгового черепа (правая сторона исследования)

Craniometric characteristics of the impressio trigeminalis depending on shape of skull (right side)

Параметры Indicators	Значения / Values			
	Долихокраны Dolichocranes M±SD, mm	Мезокраны Mesocranes M±SD, mm	Брахикраны Brachyocranes M±SD, mm	p
Наибольший переднезадний (продольный) размер ВУТН Largest anterior-posterior (longitudinal) size of impressio trigeminalis	11.89±0.69	12.18±0.2	11.0±0.7	0.509
Наибольший латерально-медиальный (поперечный) размер ВУТН Largest latero-medial (transverse) size of impressio trigeminalis	10.71±0.32	10.09±0.6	11.7±0.4	0.213
Отношение поперечного размера ВУТН к продольному Ratio of the transverse size to the longitudinal size of impressio trigeminalis	0.94±0.3	0.78±0.09	1.12±0.24	0.074
Наибольшая глубина ВУТН Maximum depth of impressio trigeminalis	2.17±0.38	1.91±0.71	1.9±0.58	0.900
Расстояние от вершины пирамиды до медиального края ВУТН Distance from the apex of the pyramid to the medial edge of impressio trigeminalis	1.48±0.57	3.13±0.11	2.15±0.6	0.016

Таблица 2

Table 2

Краниометрические характеристики вдавления узла тройничного нерва в зависимости от формы мозгового черепа (левая сторона исследования)

Craniometric characteristics of the impressio trigeminalis depending on shape of the skull (left side)

Параметры Indicators	Значения / Values			
	Долихокраны Dolichocranes M±SD, mm	Мезокраны Mesocranes M±SD, mm	Брахикраны Brachyocranes M±SD, mm	p
Наибольший переднезадний (продольный) размер ВУТН Largest anterior-posterior (longitudinal) size of impressio trigeminalis	12.09±0.44	11.68±0.7	11.31±0.79	0.863
Наибольший латерально-медиальный (поперечный) размер ВУТН Largest lateral-medial (transverse) size of the impressio trigeminalis	11.71±0.2	9.69±0.41	12.31±0.5	0.012
Отношение поперечного размера ВУТН к продольному Ratio of the transverse size to the longitudinal size of impressio trigeminalis	1.02±0.32	0.92±0.21	1.1±0.19	0.061
Наибольшая глубина ВУТН Maximum depth of impressio trigeminalis	2.37±0.34	1.4±0.48	2.12±0.59	0.046
Расстояние от вершины пирамиды до медиального края ВУТН Distance from the apex of the pyramid to the medial edge of impressio trigeminalis	2.08±0.11	2.47±0.6	1.83±0.28	0.546

Таблица 3

Table 3

Краниометрические характеристики КО, ОО и ВГЩ в зависимости от формы мозгового черепа (с правой стороны), мм

Craniometric characteristics of FR, FO, SOF depending on shape of the skull (right side), mm

Параметры Indicators	Значения / Values			
	Долихокраны Dolichocranes M±SD, mm	Мезокраны Mesocranes M±SD, mm	Брахиокраны Brachyocranes M±SD, mm	P
Диаметр КО Diameter of FR	4.23±0.41	3.19±0.4	3.31±0.48	0.017
Длина ОО Length of FO	7.14±0.49	7.88±0.33	8.22±0.13	0.456
Ширина ОО Width of FO	3.87±0.22	3.45±0.18	4.04±0.52	0.913
Отношение поперечного размера ОО к продольному Ratio of transverse size of FO to longitudinal	0.72±0.33	0.51±0.2	0.61±0.34	0.212
Длина ВГЩ, Length of SOF	19.38±0.41	20.19±0.6	22.7±0.43	0.043
Высота ВГЩ по медиальному краю Height of SOF along medial edge	7.91±0.5	9.32±0.09	8.52±0.58	0.011
Высотно-продольное отношение ВГЩ Height-longitudinal relationship of SOF	0.43±0.11	0.5±0.09	0.48±0.1	0.170
Расстояние от латерального края ОО до Осто Distance from lateral edge of FO to FSp	2.21±0.67	2.81±0.62	2.79±0.42	0.358
Расстояние от медиального края ОО до нижнего края КО Distance from medial edge of FO to the inferior edge of FR	10.88±0.41	10.6±0.48	13.3±0.51	0.006
Расстояние от медиального края ОО до нижнемедиального края ВГЩ Distance from medial edge of OO to inferomedial edge of SOF	17.52±0.61	17.43±0.29	17.77±0.31	0.467
Расстояние между медиальным краем КО и срединной плоскостью Distance between medial edge of FR and the median plane	18.74±1.71	19.11±1.44	18.24±1.73	0.299
Расстояние между медиальным краем ОО и срединной плоскостью Distance between medial edge of FO and the median plane	24.78±1.59	25.34±1.7	26.02±1.64	0.202
Расстояние между медиальным краем ВГЩ и срединной плоскостью Distance between medial edge of SOF and the median plane	16.32±1.3	18.14±1.48	16.51±1.18	0.003

Результаты дисперсионного анализа показали статистически значимые различия между группами по диаметру КО ($p=0,017$). Согласно Post-Нос тесту Games-Howell различия в этом параметре наблюдались между долихокранами и мезокранами ($p=0,019$). Анализ длины ВГЩ выявил различия между долихокранами и брахиокранами ($p=0,039$). Кроме того, была обнаружена достоверная разница в группах по высоте ВГЩ по медиальному краю ($p=0,011$), при этом значимые отличия зафиксированы как между долихокранами и мезокранами ($p=0,035$), так и между долихокранами и брахиокранами ($p=0,014$). Расстояние от медиального края ОО

до нижнего края КО отличалось у долихокранов и брахиокранов ($p=0,005$).

Также обнаружено статистически значимое различие расстояния между медиальным краем верхней глазничной щели и срединной плоскостью ($p=0,003$). Согласно post-нос-анализу с критерием Games-Howell, значимые отличия данного параметра зафиксированы между долихокранами и мезокранами ($p=0,002$), а также между мезокранами и брахиокранами ($p=0,008$).

Стандартная систематизация форм мозгового черепа, базирующаяся на соотношении поперечного и продольного размеров, активно применяется в научных источниках как общепризнанный подход к оценке краниометрических

параметров. Логично предположить, что в группах долихокранов, мезокранов, брахикранов все показатели должны отличаться. Однако данная гипотеза в отношении внутричерепных образований для тройничного нерва в полной мере не была освещена ни в одной научной работе, что и побудило нас на проведение данного исследования.

В процессе исследования различных форм черепа (долихокранов, мезокранов и брахикранов) с обеих сторон были обнаружены достоверные отличия только по показателям: наибольший латерально-медиальный размер (поперечный) ВУТН, отношение поперечного размера ВУТН к продольному, расстояние от вершины пирамиды до медиального края ВУТН. Наряду с этим отличались диаметр КО, длина ВГЩ, высота ВГЩ, расстояние от медиального края ОО до нижнего края КО, расстояние между медиальным краем ВГЩ и срединной плоскостью.

Следует отметить, что на 21 черепе из 76, т.е. в 27,62% наблюдений выявлена возрастная асимметрия формы и размеров внутричерепных образований контралатеральных сторон, служащих для прохождения ветвей тройничного нерва. Данные различия хорошо визуализируются при краниоскопии средней черепной ямки. Они встречаются при всех формах черепа.

Варианты форм и различий размеров овального отверстия справа и слева представлены на рис. 1.

Исследование показало наличие статистически достоверных отличий некоторых морфометрических показателей внутричерепных структур тройничного нерва при различных формах мозгового черепа, а также наличия асимметрии их форм и размеров с контралатеральных сторон.

Полученные результаты, несомненно, представляют практическую ценность для судебно-медицинской экспертизы, позволяя реконструировать форму черепа на основе морфологических особенностей структурных элементов клиновидной кости.

Таким образом, анализ показателей образований для ВУТН и ветвей тройничного нерва необходимо проводить с учетом формы мозгового черепа и для каждой стороны в отдельности. Можно полагать, что выявленные морфометрические вариации исследуемых структур могут быть связаны с функциональной латерализацией структур мозга, однако подтверждение этой взаимосвязи требует проведения углубленных междисциплинарных исследований.

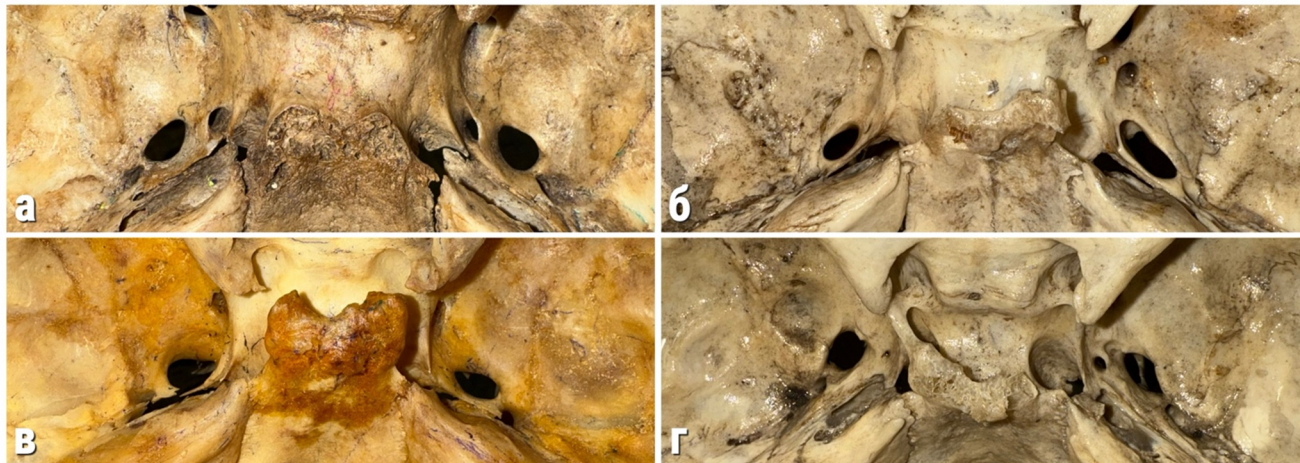


Рис. 1. Варианты форм и асимметрия ОО: а) симметричные форма и размеры ОО при брахикранной форме черепа; б) значительная асимметрия формы и размеров при брахикранной форме черепа; в) асимметрия формы, размеров и расщепление задней стенки ОО слева при долихокранной форме; г) значительная асимметрия формы и размеров ОО при мезокранной форме. Фрагмент фотографий внутреннего основания черепа.

Fig. 1. Variants of shapes and asymmetry of the OO: a) symmetrical shape and dimensions of the OO with a brachycrane shape of the skull; b) significant asymmetry of shape and size with a brachycrane shape of the skull; c) asymmetry of shape, size and splitting of the posterior wall of the OO on the left with a dolichocrane shape; d) significant asymmetry of shape and size of the OO with a mesocrane the form. A fragment of photographs of the inner base of the skull.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование работы осуществлялось за счет личных ресурсов исследовательской группы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

На проведение исследования получено разрешение Комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 169 от 22.12.2015).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Шангина Л.В. – проведение краниометрических исследований, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; Несвит Е.М. – статистическая обработка данных; Гайворонский И.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhattarai R., Panthi S., Yadav G.K., Bhandari S., Acharya R., Sharma A., Shah P.K., Koirala S., et al. Morphometric analysis of foramen ovale, foramen spinosum, and foramen rotundum of human skull using computed tomography scan: a cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(5):1731–1736. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000609.
2. Feng F., Xu Q., Wu Q., Jia C., Cai Y. Radiofrequency Thermocoagulation Through the Foramen Rotundum Versus the Foramen Ovale for V2 Primary Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2023;26(6):627–633.
3. Gerber A.M. Improved visualization of the foramen ovale for percutaneous approaches to the gasserian ganglion. Technical note. *Journal of Neurosurgery*. 1994;80(1):156–159. DOI: 10.3171/jns.1994.80.1.0156.
4. Kantola V.E., McGarry G.W., Rea P.M. Endonasal, transmaxillary, transpterygoid approach to the foramen ovale: radio-anatomical study of surgical feasibility. *Journal of Laryngology & Otology*. 2013;127(11):1093–1102.

DOI: 10.1017/S0022215113002338.

5. Prakash K.G., Saniya K., Honnegowda T.M., Ramkishore H.S., Nautiyal A. Morphometric and Anatomic Variations of Foramen Ovale in Human Skull and Its Clinical Importance. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2019;14(4):1134–1137. DOI: 10.4103/ajns.
6. Ray B., Gupta N., Ghose S. Anatomic variations of foramen ovale. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*. 2005;(3):64–68.
7. Syed A., Olewnik L., Georgiev G.P., Iwanaga J., Loukas M., Tubbs R.S. Duplication of the foramen rotundum: A rare case report. *Morphologie*. 2023;107(356):138–141. DOI: 10.1016/j.morpho.2021.11.004.
8. Tayebi Meybodi A., Mignucci-Jiménez G., Lawton M.T., Liu J.K., Preul M.C., Sun H. Comprehensive microsurgical anatomy of the middle cranial fossa: Part I-Osseous and meningeal anatomy. *Frontiers in Surgery*. 2023;10:1132774. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1132774.
9. Wang J.Y., Bender M.T., Bettegowda C. Percutaneous Procedures for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2016;27(3):277–295.
10. Zeng F., Zhu M., Wan Q., Yan Y., Li C., Zhang Y. The treatment of V2 + V3 idiopathic trigeminal neuralgia using peripheral nerve radiofrequency thermocoagulation via the foramen rotundum and foramen ovale compared with semilunar ganglion radiofrequency thermocoagulation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;196:106025. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106025.

Поступила в редакцию 28.01.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Шангина Л.В., Несвит Е.М., Гайворонский И.В. Краниометрические характеристики вдавления узла тройничного нерва и образований для выхода его ветвей при различных формах черепа. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):80–86. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/10. EDN: YMJLMC.

CRANIOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE TRIGEMINAL GANGLION IMPRESSION AND THE STRUCTURES FOR THE EXIT OF ITS BRANCHES IN DIFFERENT SKULL SHAPES

© Shangina L.V.¹, Nesvit E.M.¹, Gaivoronsky I.V.^{1,2}

¹ **Military Medical Academy named after S.M. Kirov (MMedA)**

6, Acad. Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² **Saint Petersburg State University (SPbSU)**

7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

A detailed study of the variant anatomy of the internal base in the area of the middle cranial fossa is of interest to practitioners of various specialties. The paper provides data on the morphometric and topographic-anatomical characteristics of the formations of the middle cranial fossa associated with the intracranial part of the trigeminal nerve (trigeminal depression, superior orbital fissure, round and oval openings).

Objective – to study the craniometric and topographic-anatomical characteristics of the depression of the trigeminal nerve node (DTNN), round and oval openings, and the superior orbital fissure in various forms of the cerebral skull.

Materials and methods. The study was conducted on male Caucasian turtles, which were divided into 3 groups according to the transverse-longitudinal cranial index: dolicho-, meso- and brachyranes.

Results. It was found that the morphometric characteristics of the depression of the trigeminal nerve node correlated with the transverse-longitudinal dimensions of the skull, its width (transverse size) changed in the groups of mesocrans and brachyranes and the distance from the top of the pyramid to the medial edge of the depression in the groups of lobes-hawkrans and mesocrans. The sizes of the holes in which the branches of the trigeminal nerve pass (the upper orbital fissure, round and oval holes) also differed. Attention is drawn to the differences in some characteristics of the contralateral sides of the study.

Conclusion. The analysis of the formation parameters for the DTNN and branches of the trigeminal nerve should be carried out taking into account the shape of the cerebral skull and for each side separately. It can be assumed that the morphometric differences of the studied formations are due to the functional asymmetry of the brain (right-handed, left-handed), however, this requires special research.

Keywords: trigeminal nerve; craniometry; trigeminal depression; round hole; oval opening; superior orbital fissure; skull shapes.

Shanigna Lyudmila V. – Lecturer, Post-graduate student at the Department of Normal Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-3657-2946. E-mail: dr.shanginalv@yandex.ru (the author responsible for the correspondence)

Nesvit Evgeniya M. – Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Normal Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2612-1922. E-mail: evgenianesvit@gmail.com

Gaivoronsky Ivan V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Morphology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7232-6419. E-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was funded through the personal resources of the research team.

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethics Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 169, dated December 22, 2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Shangina L.V. – conducting craniometric studies, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Nesvit E.M. – statistical data processing; Gaivoronsky I.V. – concept and design development, review of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Received 28.01.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Shangina L.V., Nesvit E.M., Gaivoronsky I.V. Craniometric characteristics of the trigeminal ganglion impression and the structures for the exit of its branches in different skull shapes. *Humans and their health*. 2025;28(2):80–86. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/10. EDN: YMJLMC.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВКУСОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ СИНДРОМЕ «СУХОГО РТА» У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

© Иорданишвили А.К.^{1,2}, Беделов Н.Н.³, Бобынцев И.И.⁴, Ворвуль А.О.⁴, Хазратов А.И.⁵

¹ **Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА)**

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6

² **Медико-социальный институт (МСИ)**

Россия, 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-т, д.72 лит.А

³ **ООО «Медис»**

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Угловой пер., д. 11

⁴ **Курский государственный медицинский университет (КГМУ)**

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

⁵ **Самаркандский государственный медицинский университет (СамГМУ)**

Узбекистан, 140100, Самаркандская область, г. Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18

Возрастные изменения и мультиморбидность влияют на органы и ткани полости рта. Мучительным для пожилого пациента и сложным для терапии является синдром «сухого рта», который наиболее часто сопутствует эндокринопатиям, хроническим реактивно-дистрофическим заболеваниям слюнных желез, последствиям комбинированного лечения опухолей головы и полости рта.

Цель – изучение особенностей функционирования вкусовых рецепторов при синдроме «сухого рта».

Материалы и методы. Использованы методики определения порогов вкусовой чувствительности языка на сладкий, соленый, кислый и горький раздражители, а также оценки функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка при обследовании 66 (19 мужчин и 47 женщин) пациентов пожилого возраста (61-73 года). В 1 группу вошли 20 пациентов, имевших частичную или полную утрату зубов и не имевших гипосалии и каких-либо зубных протезов, а также заболеваний, при которых возможно проявление ксеростомии. Во 2 группу также вошли 20 пожилых пациентов, которые не страдали гипосалией, но имели в полости рта различные конструкции несъемных и/или съемных зубных протезов. 3 группу составили 26 пожилых людей, страдавших синдромом «сухого рта».

Результаты. Установлено, что у пожилых людей, страдающих синдромом «сухого рта», выявлено повышение показателей порогов вкусовой чувствительности языка на все виды раздражителей, которые были выше референсных и возрастных значений, что вместе с имеющимся у них нарушением показателей функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка, для которых характерно натошак слабая мобилизация вкусовых рецепторов языка, а после еды – практически полное отсутствие демобилизации изученных рецепторов языка.

Заключение. Полученные в исследовании данные могут свидетельствовать об имеющихся у пациентов с синдромом «сухого рта» проблемах с регламентированием количества приемов, а также качеством употребляемой пищи, что может обуславливать определенные сложности с регулированием необходимой для них диетотерапии.

Ключевые слова: пожилой человек; гипосалия; ксеростомия; синдром «сухого рта»; вкусовые рецепторы; порог вкусовой чувствительности.

Иорданишвили Андрей Константинович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ВМедА, г. Санкт-Петербург; зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, МСИ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-0052-3277. E-mail: professoraki@mail.ru

Беделов Нурмагомед Низамиевич – врач-стоматолог, ООО «Медис», г. Санкт-Петербург; ORCID iD: 0000-0002-5212-9450. E-mail: nurmagomed.bedelov.1997@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Ворвуль Антон Олегович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru

Хазратов Алишер Исамиддинович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой хирургии полости рта и дентальной имплантологии, СамГМУ, г. Самарканд, Узбекистан. ORCID ID: 0000-0003-2679-8826. E-mail: alisherhazratov@mail.ru

В настоящее время у людей пожилого возраста часто выявляют патологию, связанную не только с наследственной предрасположенностью, но и с особенностями жизни и питания современного человека [1-3]. Возрастные изменения и мультиморбидность оказывают значительное влияние на органы и ткани полости рта [4, 5]. При этом синдром «сухого рта» является сложным для терапии и вызывает у пожилого паци-

ента выраженные, иногда мучительные, переживания [6, 7]. Данное состояние наиболее часто сопутствует эндокринопатиям, хроническим реактивно-дистрофическим заболеваниям слюнных желез, последствиям комбинированного лечения опухолей головы и полости рта [8-10]. Поэтому представляется необходимым исследование функционального состояния вкусовых рецепторов при синдроме «сухого рта» [11, 12], так

как у таких пациентов отмечаются сложности с реализацией необходимой им диетотерапии и адаптацией к схемным зубным протезам, что обусловлено наличием у пожилых пациентов «возрастной» потери зубов [13-15].

Для исследования функционального состояния вкусовых рецепторов традиционно используются методики определения порогов вкусовой чувствительности языка (ПВЧЯ) на различные раздражители и оценки функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка (ФМВРЯ). С использованием методики определения ПВЧЯ в настоящее время четко показано, что у здоровых людей молодого и среднего возраста вкусовые рецепторы языка могут воспринимать сладкие и соленые растворы концентрацией 0,25-1,25%, кислые растворы концентрацией 0,05-1,25%, а также горькие растворы концентрацией 0,0001-0,003% [16-18]. Также известно, что старение пациента приводит к повышению ПВЧЯ [19], что, хотя достоверно свидетельствует о возрастном повышении рассматриваемых показателей на все виды вкусовых раздражителей, однако у большинства пожилых и старых людей они часто соответствуют референсным значениям [16, 17]. Кроме этого, установлено, что у молодых людей натошак при исследовании ФМВРЯ выявляют около 83% функционирующих сосочков языка из обследуемых. После приема пищи количество функционирующих сосочков из обследованных снижается до 46%. С возрастом из-за наличия коморбидной патологии возможно нарушение процессов мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка [20].

Цель исследования – изучить особенности функционального состояния вкусовых рецепторов при синдроме «сухого рта».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были обследованы 66 (19 мужчин и 47 женщин) пожилых людей (61-73 года), которые в начале исследования были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 20 (5 мужчин и 15 женщин) пациентов, имевших частичную или полную утрату зубов и не имевших гипосалии и каких-либо зубных протезов, а также заболеваний, при которых возможно проявление ксеростомии. Вторая группа включала 20 (6 мужчин и 14 женщин) пожилых пациентов, которые не страдали гипосалией, но имели в полости рта различные конструкции несъемных и/или съемных зубных протезов. Третья группа состояла из 26 (8 мужчин и 18 женщин) пожилых людей, страдавших синдромом «сухого рта», причиной возникновения которого являлись: сахарный диабет II типа (15 пациентов), ранее прове-

денные лучевая и/или химиотерапия (9 пациентов), хроническая реактивно-дистрофическая патология слюнных желез (2 пациента). Из исследования исключали пациентов, страдающих различной патологией полости рта: воспалительными, эрозивно-язвенными и гнойно-некротическими процессами различной этиологии.

При проведении исследования использовали общепринятые методики ПВЧЯ на сладкий, соленый, кислый и горький раздражители, а также оценку ФМВРЯ, которая выполнялась натошак с помощью сладкого раздражителя натошак и после еды [21].

Достоверность различий средних величин независимых выборок в ходе исследования было подвергнуто оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящей работы полученные средние показатели ПВЧЯ на все указанные виды раздражителей у людей пожилого возраста 1 и 2 групп исследования соответствовали возрастным (рис. 1), но были выше референсных значений ($p < 0,05$). В то же время в данных группах наблюдалось изменение показателей ФМВРЯ (рис. 2). Так, в 1 и 2 группах до еды доля функционирующих вкусовых сосочков была соответственно 60,42% и 58,33% ($p > 0,05$). После приема пищи происходила демобилизация трети сосочков, и доля функционирующих сосочков становилась достоверно меньше, чем до приема пищи – соответственно 20,83% и 22,91% ($p < 0,01$).

У пациентов 3 группы, которые страдали синдромом «сухого рта», отмечено достоверное повышение ПВЧЯ по сравнению с пациентами 1 и 2 групп на все виды раздражителей ($p < 0,005$), которые были выше как референсных значений,

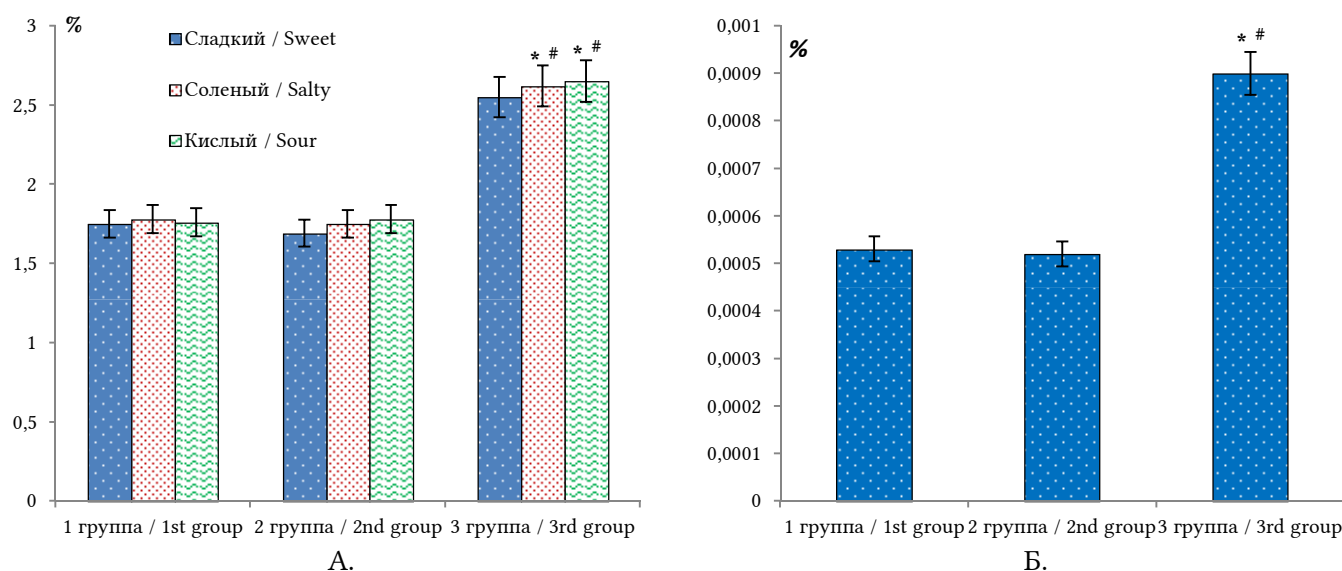


Рис. 1. Показатели ПВЧЯ на сладкое, соленое, кислое (А) и горькое (Б), % порогового раствора раздражителя у пациентов всех групп исследования.

Fig. 1. Thresholds of taste sensitivity of the tongue scores for sweet, salty, sour (A.) and bitter (B.), % stimulus threshold solution in patients of all study groups.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой; # – $p < 0,05$ по сравнению со второй группой.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the 1st group; # – $p < 0.05$ compared to the 2nd group.

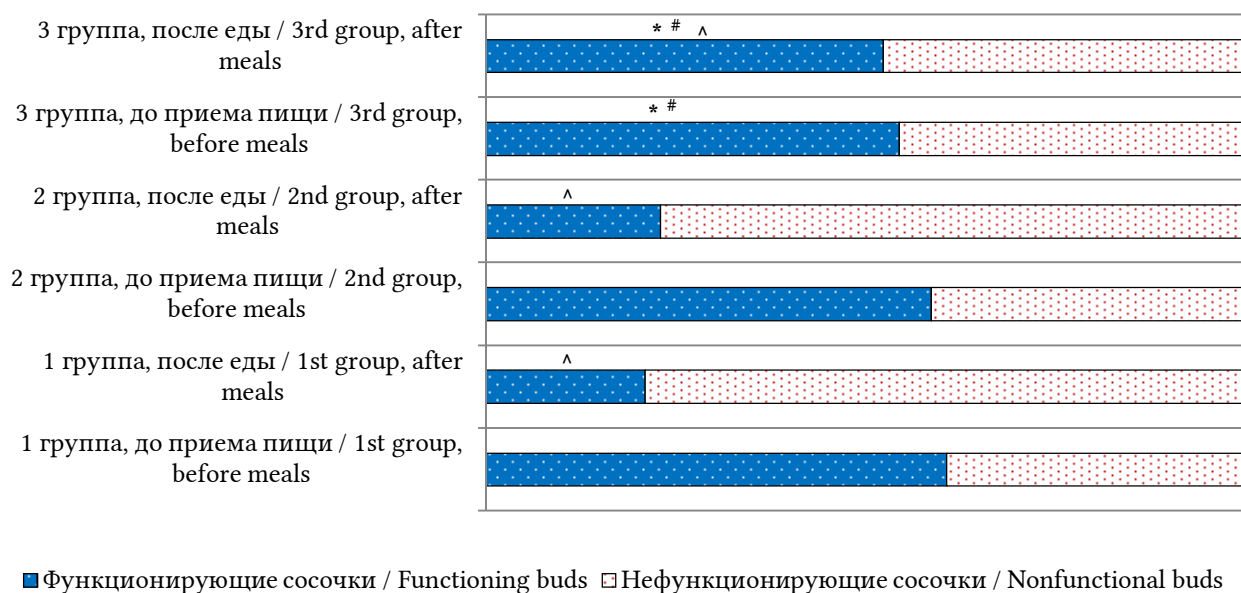


Рис. 2. Количество функционирующих и нефункционирующих рецепторов языка у обследуемых пациентов всех групп исследования до и после приема пищи.

Fig. 2. Number of functioning and non-functioning tongue receptors in the examined patients of all study groups before and after meals.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой; # – $p < 0,05$ по сравнению со второй группой; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с величиной до приема пищи.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the 1st group; # – $p < 0.05$ compared to the 2nd group; ^ – $p < 0.05$ compared to the value before meals.

так и показателей возрастной нормы, что может быть связано с нарушением доступности раствора к рецептору из-за имеющейся сухости слизистой оболочки языка (рис. 1). У пожилых

пациентов, страдающих синдромом «сухого рта», выявленные изменения ПВЧЯ могут усложнять изменения характера питания вследствие соблюдения назначенной врачом диеты,

которая в основном связана с ограничением употребления хлорида натрия до 5 г в сутки [17]. Также следует отметить, что повышение ПВЧЯ у пациентов, страдающих «синдромом «сухого рта», может играть важную роль в возникновении гипосалии в полости рта за счет снижения вкусового слюносекреторного рефлекса, определяющего количество и качество рефлекторной слюны, что ранее показано в наших исследованиях [13]. Также было установлено, что у пожилых пациентов 3 группы в нашем исследовании до еды наблюдалось снижение показателей ФМВРЯ: количество функционирующих вкусовых сосочков составило 54,2%, что достоверно меньше, чем у пациентов 1 и 2 групп в этот же период обследования ($p < 0,05$). Также после приема пищи у пациентов 3 группы демобилизация вкусовых сосочков языка была нарушена в большей степени, чем у пациентов 1 и 2 групп исследования. При этом в этот период количество функционирующих вкусовых сосочков языка составляло 52,1 % (рис. 2) и было достоверно меньше, чем до приема пищи ($p < 0,05$).

Анализ ФМВРЯ у пожилых пациентов 1 и 2 групп исследования показал, что у них имело место незначительное нарушение процессов мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка. Полученные значения существенно не отличались от описанных в литературе возрастных особенностей этого показателя, характерных для людей старших возрастных групп, не имеющих выраженной психосоматической патологии [20, 22]. В то же время в пожилом возрасте при наличии синдрома «сухого рта» отмечалась тенденция более слабой мобилизации вкусовых рецепторов языка натошак, чем у пациентов 1 и 2 групп исследования. Однако при этом у них после еды почти не наблюдалась демобилизация вкусовых рецепторов языка, что способствует сохранению желания употреблять пищу в течение суток, в том числе более сладкую и соленую, что создает определенные сложности с регулированием диетотерапии (количество приемов пищи, качество употребляемой пищи и др.).

Таким образом, у пожилых людей, страдающих синдромом «сухого рта», выявлено повышение ПВЧЯ на все виды раздражителей, которые были выше референсных и установленных ранее возрастных значений. В совокупности с имеющимися у них нарушениями показателей ФМВРЯ (слабая мобилизация вкусовых рецепторов языка натошак и практически полное отсутствие демобилизации изученных рецепторов языка после еды). Полученные данные свидетельствуют об имеющихся у пациентов с синдромом «сухого рта» проблемах с регламентированием количества приемов, а также

качеством употребляемой пищи, что может обуславливать определенные сложности с регулированием необходимой для них диетотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование работы осуществлялось за счет личных ресурсов исследовательской группы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование соответствовало этическим стандартам и получило одобрение Локального этического комитета, созданного при частном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (протокол № 2 от 10.11.2023 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Иорданишвили А.К. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Беделов Н.Н. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Ворвуль А.О. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи; Хазратов А.И. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей. *Экология и развитие общества*. 2016;1(16):51-54 [Komarov F.I., Shevchenko Y.L., Iordanishvili A.K. Somatic and stomatologic health of long-livers. *Ecology and development of society*. 2016;1(16):51-54 (in Russ.)]
2. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. *Dent Clin North Am*. 2005;49(1):1-14, vii. DOI: 10.1016/j.cden.2004.07.002.
3. Hayflick L. New approaches to old age. *Nature*. 2000;403(6768):365. DOI: 10.1038/35000303.
4. Иорданишвили А.К., Солдатов С.В., Солдатова Л.Н., Заборовский К.А., Рыжак Г.А. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2010;23(4):644-651. [Iordanishvili A.K., Soldatov S.V., Soldatova L.N., Zaborovsky K.A., Ryzhak G.A. The stomatologic status of people of elderly and senile age. *Advances in gerontology*. 2010; 23(4):644-665 (in Russ.)]. EDN: NCHMZP.
5. Копыл О.А., Гайкова О.А., Гриненко О.А. *Возрастные изменения и заболевания слизистой оболочки полости рта*. Санкт-Петербург: Изд-во Политех. ун-та, 2011. 160 с. [Kopyl O.A., Gaikova O.A., Grinenko O.A. *Age changes and diseases of the oral mucosa*. Saint-Petersburg: Publishing house of Polytechnic University, 2011. 160 c. (in Russ.)]
6. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Лучевые сиа-лоаденопатии у пожилых и старых людей и их

- лечение. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;1(45):75-79. [Lobeiko V.V., Iordanishvili A.K. Ray sialoadenopathy in older people and their treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):75-79 (in Russ.)]. EDN: RYCBTL.
7. Лобейко В.В., Рыжак Г.А., Дьяконов М.М., Иорданишвили А.К. Лечение реактивно-дистрофических заболеваний слюнных желез у людей пожилого и старческого возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;1(150):69-74 [Lobeiko V.V., Ryzhak G.A., Diakonov M.M., Iordanishvili A.K. Treatment of reactive and distrofisesky diseases of sialadens at people of advanced and senile age. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;1(150): 69-74 (in Russ.)]. EDN: TZBZTZ.
8. Гайворонский И.В., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Гайворонская В.В. Околоушная железа: морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов. Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2011. 128 с. [Gaivoronsky I.V., Lobeiko V.V., Iordanishvili A.K., Gaivoronskaya V.V. *The parotid gland: morphofunctional characterization in norm and under the influence of extreme factors*. Saint-Petersburg: Nordmedizdat, 2011. 128 с. (in Russ.)]
9. Bedelov N.N., Kerimhanov K. A., Iordanishvili A.K., Malyshev M.E., Vasiliev M.A. Effect of peptide bioregulation on the state of secretory immunity in the saliva of elderly patients with chronic generalized periodontitis. *Advances in gerontology*. 2021;11(2):218-222. DOI: 10.1134/S2079057021020041. EDN: YVATBH.
10. Bouchardy C., Hirvonen A., Coutelle C., Ward P.J., Dayer P., Benhamou S. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-4502E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*. 2000;87(5):734-740.
11. Максютта Д.А., Лобейко В.В. *Хронические паротиты и их лечение*. Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2012. 112 с. [Maksyuta D.A., Lobeiko V.V. *Chronic parotitis and their treatment*. Saint-Petersburg: Nordmedizdat, 2012. 112 (in Russ.)]
12. Macleod I., Crighton A. *Practical oral medicine*. London-Chicago: Quintessence Publishing, 2006. 164 p.
13. Иорданишвили А.К., Керимханов К.А. *Съемные зубные протезы: пути улучшения пользования*. Санкт-Петербург: Человек, 2022. 44 с. [Iordanishvili A.K., Kerimkhanov K.A. *Removable dental prostheses: ways to improve utilization*. Saint-Petersburg: Human, 2022. 44 с. (in Russ.)]
14. Музыкин М.И., Гребнев Г.А., Иорданишвили А.К. Стоматологическая реабилитация полной адентии у пенсионеров Министерства обороны и прикрепленного контингента в военно-медицинских организациях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;2(70):94-105 [Muzykin M.I., Grebnev G.A., Iordanishvili A.K. Dental rehabilitation of total adentia at pensioners of the ministry of defense and contingent attached to military medical organizations. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;2(70):94-105 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/brmma50053. EDN: XGATEA.
15. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Лобейко В.В., Рыжак Г.А. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе. *Успехи геронтологии*. 2013;26(3):540-543 [Samsonov V.V., Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Lobeiko V.V., Ryzhak G.A. Gerontostomatology's topical issues in russia at the present stage. *Advances in gerontology*. 2013;26(3):540-543. (in Russ.)]. EDN: PJNHKV.
16. Иорданишвили А.К., Филиппова Е.В., Либих Д.А., Рыжак Г.А. Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп. *Институт стоматологии*. 2012; 4 (57):80-81. [Iordanishvili A.K., Filippova E.V., Libikh D.A., Ryzhak G.A. Clinical and functional state of oral mucosa and tongue in people of older age groups. *Institute of Stomatology*. 2012;4(57):80-81 (in Russ.)]. EDN: SQJQQT.
17. Иорданишвили А.К. Особенности функционирования вкусовых рецепторов полости рта у пожилых людей в норме и при патологии. *University Therapeutic journal*. 2023; 5(1):97-101 [Iordanishvili A.K. Features of functioning of taste receptors of oral cavity in elderly people in norm and pathology. *University Therapeutic journal*. 2023; 5(1):97-101. (in Russ.)]. DOI: 10.56871/UTJ.2023.97.14.006. EDN: UXLUFH.
18. MacEntee M.I., Nolan A., Thomason J.M. Oral mucosal and osseous disorders in frail elders. *Gerodontology*. 2004;21(2):78-84. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2004.00008.x.
19. Иорданишвили А.К. *Геронтостоматология: учебник*. Санкт-Петербург: Человек, 2022. 376 с. [Iordanishvili A.K. *Gerontostomatology: textbook*. Saint-Petersburg: Chelovek, 2022. 376 p. (in Russ.)]
20. Иорданишвили А.К. *Гериатрическая стоматология: руководство*. Санкт-Петербург: Человек, 2019. 348 с. [Iordanishvili A.K. *Geriatric stomatology: handbook*. Saint-Petersburg: Chelovek, 2019. 348 с. (in Russ.)]
21. Курляндский В.Ю., Хватова В.А., Воложин А.И., Лавочник М.И. *Методы исследования в ортопедической стоматологии*. Ташкент: Медицина, 1973. 231 с. [Kurlyandsky V.Y., Khvatova V.A., Volozhin A.I., Lavochnik M.I. *Research methods in orthopedic stomatology*. Tashkent: Meditsina, 1973. 231 с. (in Russ.)]
22. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. *Oral medicine*. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone, 2006. 195 p.

Поступила в редакцию 12.02.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Иорданишвили А.К., Беделов Н.Н., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О., Хазратов А.И. Изменения функционального состояния вкусовых рецепторов при синдроме «сухого рта» у пожилых людей. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):87–92. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/11. EDN: YRGXWZ.

CHARACTERIZATION OF TASTE RECEPTOR FUNCTIONING IN DRY MOUTH SYNDROME IN ELDERLY PEOPLE

© Iordanishvili A.K.^{1,2}, Bedelov N.N.³, Bobyntsev I.I.⁴, Vorvul A.O.⁴, Khazratov A.I.⁵

¹ **Military Medical Academy named after S.M. Kirov (MMedA)**

6, Ac. Lebedev Str., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

² **Medical and Social Institute (MSI)**

72, Lit.A., Kondratievsky Ave., Saint-Petersburg, 195271, Russian Federation

³ **LLC Medis**

11, Uglovoy line, Saint-Petersburg, 190005, Russian Federation

⁴ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

⁵ **Samarkand State Medical University (SamSMU)**

18, Amir Temur Str., Samarkand, Samarkand region, 308015, Uzbekistan

Age-related changes and multimorbidity affect the organs and tissues of the oral cavity. Dry mouth syndrome is painful for the elderly patient and difficult to treat, which is most often associated with endocrinopathies, chronic reactive-dystrophic diseases of salivary glands, consequences of combined treatment of head and oral cavity tumors.

Objective – to characterize the functioning of taste buds in the "dry mouth" syndrome.

Materials and methods. We used methods of determining the thresholds of taste sensitivity of the tongue to sweet, salty, sour and bitter stimuli, as well as assessing the functional mobility of taste receptors of the tongue in 66 (19 men and 47 women) elderly patients (61-73 years old). Group 1 included 20 patients who had partial or complete tooth loss and did not have hyposialia or any dentures or diseases in which xerostomia may occur. Group 2 also included 20 elderly patients who did not suffer from hyposialia but had various designs of fixed and/or removable dentures in their mouths. Group 3 consisted of 26 elderly people who suffered from dry mouth syndrome.

Results. It was found that the elderly people suffering from the syndrome of "dry mouth" showed an increase in the indicators of the thresholds of taste sensitivity of the tongue for all types of stimuli, which were higher than the reference and age values, that together with the existing in them violation of the indicators of functional mobility of taste receptors of the tongue, which is characterized by a weak mobilization of taste receptors of the tongue on an empty stomach, and after eating – almost complete absence of demobilization of the studied receptors of the tongue.

Conclusion. The data obtained in the study may indicate that patients with "dry mouth" syndrome have problems with regulating the number of meals and the quality of the food consumed, which may cause certain difficulties in regulating the dietary therapy necessary for them.

Keywords: elderly person; hyposialia; xerostomia; dry mouth syndrome; tongue taste buds; tongue taste sensitivity threshold.

Iordanishvili Andrey K. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, MSI, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0052-3277. E-mail: professoraki@mail.ru

Bedelov Nurmagomed N. – Dentist, LLC Medis, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5212-9450. E-mail: nurmagomed.bedelov.1997@mail.ru (corresponding author)

Bobyntsev Igor I. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Vorvul Anton O. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Senior Researcher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru

Khazratov Alisher I. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Oral Surgery and Dental Implantology, SamSMU, Samarkand, Uzbekistan. ORCID ID: 0000-0003-2679-8826. E-mail: alisherxazratov@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was funded through the personal resources of the research team.

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The performed research corresponded to ethical standards and was approved by the local ethics committee established at the private educational institution of higher education "St. Petersburg Medical and Social Institute" (Protocol No. 2 on 11/10/2023).

AUTHORS CONTRIBUTION

Iordanishvili A.K. – concept and design development; data analysis and interpretation; justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Bedelov N.N. – data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing; Bobyntsev I.I. – concept and design development; data analysis and interpretation, final approval for publication of the manuscript; Vorvul A.O. – data analysis and interpretation, manuscript writing; Khazratov A.I. – concept and design development, verification of the critical intellectual content of the manuscript.

Received 12.02.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Iordanishvili A.K., Bedelov N.N., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O., Khazratov A.I. Characterization of taste receptor functioning in dry mouth syndrome in elderly people. *Humans and their health*. 2025;28(2):87–92. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/11. EDN: YRGXWZ.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА СОЗДАНИЯ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ БИОПОЛИМЕРНЫХ И МИНЕРАЛЬНЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ДЛЯ ВЫВЕДЕНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ МЕТАЛЛОВ ИЗ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

© Тунакова Ю.А.¹, Галимова А.Р.¹, Валиев В.С.², Файзуллин Р.И.³, Шром И.А.¹

¹ Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ (КНИТУ-КАИ)

Россия, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 10

² Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан (ИПЭН АН РТ)

Россия, 420089, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Даурская, д. 28

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии (ИФМиБ КФУ)

Россия, 420055, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

Цель – поиск оптимальных сочетаний биополимерных и минеральных энтеросорбентов, способных к наиболее эффективному и селективному выведению из организма жителей крупных городов избыточно поступающих металлов. Одной из задач эксперимента являлось моделирование условий внутренней среды организма человека, при которых происходит энтеросорбция, для более адекватной оценки сорбционной емкости полученных комбинаций энтеросорбентов по отношению к ряду наиболее распространенных эссенциальных и токсичных металлов.

Материалы и методы. Для моделирования сложного состава внутренней среды организма использовалась молочная сыворотка, которая представляет собой многокомпонентную матрицу, состоящую из воды с растворенными в ней минералами и органической фракцией. В качестве минеральных энтеросорбентов использовались диоктаэдрический смектит («Смекта»), мелкодисперсный диоксид кремния («Полисорб МП»), гранулированный цеолит («Zeo Detox»), активированный уголь. Из биополимерных энтеросорбентов использовались «Хитозан» и «Микотон». Модельные растворы солей наиболее распространенных металлов (Fe, Cu, Cd, Zn) готовились соответствующим разведением стандартных образцов металлов в молочной сыворотке.

Результаты. Показана возможность использования молочной сыворотки для моделирования жидкой фазы, в которой осуществляются процессы сорбции в организме. Представлены результаты оценки сорбционной емкости и эффективности сорбции различных комбинаций энтеросорбентов. Предложены наиболее эффективные комбинации, способствующие селективному выведению избыточного количества металлов из организма. Так комбинация «Цеолит+активированный уголь» в большей степени пригодна для длительного регулярного применения с целью селективного выведения из организма металлов при их хроническом пероральном поступлении. При острых отравлениях более эффективны комбинации энтеросорбентов – «Смекта+Микотон+Хитозан» или «Полисорб+Микотон+Хитозан».

Заключение. Композитный сорбент на основе цеолита и активированного угля показал относительно высокую абсолютную эффективность по сравнению с другими композитами на основе минеральных энтеросорбентов – смекты и полисорба. При этом он обладает высокой селективностью, что в сочетании с низкой гидрофильностью является оптимальным для регулярного применения в условиях полиметаллического загрязнения на территории крупных городов.

Ключевые слова: металлы; энтеросорбция; минеральные и биополимерные энтеросорбенты; комбинации энтеросорбентов; сорбционная емкость.

Тунакова Юлия Алексеевна – д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой общей химии и экологии, КНИТУ-КАИ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0002-8826-8639. E-mail: julia.prof@mail.ru

Галимова Алина Раисовна – канд. хим. наук, доцент кафедры общей химии и экологии, КНИТУ-КАИ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0002-7535-1724. E-mail: ARGalimova@kai.ru (автор, ответственный за переписку)

Валиев Всеволод Сергеевич – ст. науч. сотрудник лаборатории биогеохимии, ИПЭН АН РТ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0002-8848-5326. E-mail: podrost@mail.ru

Файзуллин Рашат Искандарович – канд. мед. наук, доцент, зам. директора по научной деятельности, ИФМиБ КФУ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0001-6033-6356. E-mail: RIFajzullin@kpfu.ru

Шром Илья Александрович – аспирант кафедры общей химии и экологии, КНИТУ-КАИ, г. Казань. ORCID iD: 0009-0006-6175-406X. E-mail: shromilya@yandex.ru

Житель современного крупного города с высоким уровнем антропогенной нагрузки находится под хроническим полиметаллическим воздействием от различных источников загрязнения. Опасность хронического поступления металлов из внешней среды вызвана их длитель-

ным периодом полувыведения из организма, с последующим токсическим действием на весь организм в целом [1-5]. Для защиты организма от полиметаллического воздействия используют метод энтеросорбции – лечебно-профилактическое мероприятие, целью которого является

выведение из организма избыточного количества поступающих металлов. Энтеросорбенты – класс препаратов с детоксикационно-сорбционными свойствами, способными связывать и выводить металлы из организма [6-8].

В связи с простотой и эффективностью метод энтеросорбции активно применяется как в клинической практике при лечении различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, нарушения липидного и углеводного обмена, при коррекции микроэлементного дисбаланса в организме и др. Важнейшими медицинскими требованиями к современным энтеросорбентам являются высокая сорбционная емкость в сочетании со способностью сорбировать молекулы разного размера, отсутствие травматического воздействия на слизистые оболочки, хорошая эвакуация из кишечника, отсутствие отрицательного воздействия на процессы секреции и кишечную микрофлору. В настоящее время общепринятая классификация энтеросорбентов в доступной литературе отсутствует. По площади активной поверхности сорбции энтеросорбенты можно разделить на следующие группы: угольные сорбенты 1,2-2 м²/г; полимерные сорбенты и сорбенты из природных глин до 100 м²/г; кремниевые, в том числе гидрогелевые 180-300 м²/г. По химической структуре: углеродные – на основе ионообменных смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов; кремний-содержащие – на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов [9]. Наибольшую безопасность действия исследователи отмечают для энтеросорбентов на основе минералов и биополимеров [6-10].

Исследования последних лет показывают, что сочетание нескольких энтеросорбентов с различными механизмами сорбции позволяет значительно повысить адсорбционную активность по сравнению с монсорбентами, добиться избирательности действия и обеспечить максимальный терапевтический эффект [3-5].

Известны комбинированные энтеросорбенты, имеющие расширенный спектр лечебного и профилактического действия: белый уголь (диоксид кремния+микrokристаллическая целлюлоза), альгилоза кальция (альгиновая кислота+клетчатка и кальций) и другие [9].

На сегодняшний день ведутся исследования по разработке новых энтеросорбентов и их комбинаций, различной структуры и состава, осуществляющих связывание металлов в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, ионообмена и комплексообразования и выводящих их из организма [11-13].

Целью настоящего исследования явился поиск оптимальных комбинаций биополимерных и минеральных энтеросорбентов, обладающих

сравнительно высокой сорбционной емкостью. Для повышения адекватности оценки сорбционной емкости разрабатываемых комбинаций минеральных и биополимерных энтеросорбентов по отношению к ряду наиболее распространенных эссенциальных и токсичных металлов, ставилась задача моделирования условий внутренней среды организма человека, при которых происходит энтеросорбция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для моделирования сложного состава внутренней среды организма использовалась молочная сыворотка, которая представляет собой многокомпонентную матрицу, состоящую из воды с растворенными в ней минералами и органической фракцией (белки, углеводы, жиры и витамины). Белки молочной сыворотки представляют собой глобулярные белки, состоящие на 65% из β-лактоглобулина, на 25% – α-лактальбумина и на 8% – из альбумина. В работах [6, 7] показано, что такие многокомпонентные растворы позволяют адекватно моделировать сложный состав различных жидкостей организма человека и условия его внутренней среды.

Нами разрабатывались комбинации минеральных и биополимерных энтеросорбентов, наиболее доступных и часто применяемых на сегодняшний день, включающих все виды площади активной поверхности сорбции и химической структуры.

В качестве минеральных энтеросорбентов для создания комбинаций использовались:

- диоктаэдрический смектит («Смекта») – имеет сорбционную поверхность 100 м²/г. Наряду с сорбционным эффектом доказано антацидное действие препарата, подавляющее патогенную флору кишечника [14-15];

- мелкодисперсный диоксид кремния («Полisorб МП») – сорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц 5-20 нм, активной поверхностью 300 м²/г [16-17];

- гранулированный цеолит («Zeo Detox») – препарат на основе минерала осадочно-вулканического происхождения с содержанием клиноптилолита до 95% со степенью измельчения от 1 до 5 микрон, емкость катионного обмена более 180 мг-экв/100 г цеолита;

- активированный уголь – сорбционная емкость которого составляет 1,5-2 м²/г. Гидрофобная поверхность активированного угля обладает малым сродством к молекулам воды, поэтому легче связывает менее гидратированные молекулы. Энтеросорбенты на основе активированного угля могут быть травматичными для слизистой оболочки пищеварительного тракта, при длитель-

ном применении возможны побочные эффекты – запоры, диарея, снижение всасывания из ЖКТ питательных веществ, гормонов [6, 8].

В качестве биополимеров использовались полисахариды с уникальным свойством поглощать большое количество воды. В основе способности некрахмальных полисахаридов к сорбции катионов двухвалентных металлов лежит механизм гелеобразования [8].

Из биополимерных энтеросорбентов для создания комбинаций использовались:

- «Хитозан», молекула которого содержит большое количество свободных аминогрупп, что позволяет ему связывать ионы водорода и приобретать избыточный положительный заряд. Детоксикация с использованием хитозана имеет ряд преимуществ за счет высокого адгезионного сродства к материалам клеточных стенок, двух типов реакционно-способных групп ОН- и NH₂- групп, высокой биосовместимости и способности к биодegradации. Хитозан и β-(1→3)-глюканы проявляют иммуностимулирующую активность [19-21];

- полимер, построенный из остатков N-ацетил- β -D-глюкозамина с 1→4-связями между ними (хитин) и β-глюканов (β-1,3- и β-1,6) (энтеросорбент «Микотон»), по структуре схож с целлюлозой.

Модельные растворы солей наиболее распространенных металлов (Fe, Cu, Cd, Zn) готовились соответствующим разведением стандартных образцов металлов в молочной сыворотке. Использовались растворы солей в концентрациях 0,5 (А); 1,0 (В); 1,5 (С); 2,0 мг/л (D) каждого металла. Следует отметить, что готовились комбинированные растворы, содержащие все исследуемые металлы, при этом сама молочная сыворотка также содержала некоторое количество железа и особенно цинка, что учитывалось при расчетах эффективности сорбции. Используемый ряд концентраций металлов обеспечивал оценку эффективности энтеросорбентов при разных дозах и экспозициях в пределах физиологических величин [9]. Сложный состав молочной сыворотки позволил смоделировать условия, максимально приближенные к гастродуоденальным, что, в свою очередь, обеспечило качество и объективность оценок результатов эксперимента.

Комбинации приготавливались смешиванием рекомендуемых суточных доз каждого исследуемого биополимерного и минерального энтеросорбента. Таким образом, весовые пропорции энтеросорбентов при подготовке смесей составили: «Полисорб МП» – 1 г, «Смекта» – 3 г, «Хитозан» – 0,45 г, «Микотон» – 0,5 г, Цеолит – 1 г и активированный уголь – 1 г.

Создавались следующие комбинации энтеросорбентов: «Смекта+Хитозан» (№ 1), «Смек-

та+Микотон» (№ 2), «Полисорб МП+Хитозан» (№ 3), «Полисорб МП+Микотон» (№ 4), «Смекта+Хитозан+Микотон» (№ 5), «Полисорб МП+Хитозан+Микотон» (№ 6) и «Цеолит+активированный уголь» (№ 7).

Экспериментально был подобран способ комбинации энтеросорбентов – предварительное изготовление водных суспензий энтеросорбентов в пропорциях их максимальной разовой дозы, установленной производителем. Суспензии смешивались в исследуемых комбинациях и тщательно перемешивались, что обеспечивало равномерное смешение. Полученная суспензия отфильтровывалась через бумажный фильтр и высушивалась при комнатной температуре в течение суток. Для эксперимента были отобраны навески полученной сухой смеси весом по 2 г.

Для оценки сорбционной емкости энтеросорбентов навески полученных комбинаций помещались в мерные колбы, заливались 10-кратным объемом модельных растворов заданной концентрации и постоянно встряхивались в течение 1 часа, а затем отфильтровывались через беззольный фильтр «синяя лента».

Остаточные концентрации солей исследуемых металлов в растворах определялись методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе АAnalyst 400. Результат пересчитывался на абсолютное количество адсорбированного металла (Q_{me}), согласно [10]:

$$Q_{me} = (C_1 \cdot V_1 - C_2 \cdot V_2) / m,$$

где C_1 , C_2 – концентрации металла в растворе до и после сорбции, мкг/мл; V_1 , V_2 – объемы растворов до и после сорбции, мл; m – масса энтеросорбента (навеска), г.

По полученным данным строились изотермы Ленгмюра. Построение изотерм, отражающих зависимости между количеством адсорбированного металла и концентрациями соли металла в растворах, проводилось в соответствии с работой [11].

Эффективность сорбции (%) определялась как среднее из значений D , рассчитанных для каждой концентрации модельного раствора:

$$D = (C_1 - C_2) / C_1 \times 100$$

Следует отметить, что концентрации C_1 и C_2 (до и после сорбции) определялись с учетом содержания металлов в молочной сыворотке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования была проведена оценка величины адсорбции полученных комбинаций энтеросорбентов в отношении растворов различных металлов в молочной сыворотке. Величиной адсорбции в данном случае мы считаем значения абсолютного количества

адсорбированного металла (Q_{me}), приведенные к 1 г сорбционного материала (мкг/г). Результаты показаны в таблице 1.

На рисунках 1-4 представлены сравнительные кривые зависимостей величины адсорбции от концентрации катионов металлов в растворах молочной сыворотки, полученные для разных энтеросорбентов.

В результате проведенного исследования установлено, что для изотерм сорбции Cu и Zn (рис. 2 и 4) на исследуемых концентрациях ха-

рактерен линейный вид, для Cd и Fe отмечена выраженная нелинейность кривых, обусловленная снижением при достаточно высоких концентрациях металлов в растворе количеств адсорбированного вещества, что соответствует насыщению поверхности сорбента молекулами сорбата (рис. 1 и 3). При этом процессы насыщения нехарактерны для композитного сорбента на основе цеолита, здесь наблюдается либо линейная (рис. 2 и 4, кривая черного цвета), либо экспоненциальная зависимость (рис. 1 и 3).

Таблица 1

Table 1

Величина адсорбции (Q_{me}) различных комбинаций энтеросорбентов по отношению к растворам металлов (мкг/г)

The adsorption value (Q_{me}) of various combinations of enterosorbents in relation to metal solutions (μg/g)

Состав комбинации Composition of the combination	Модельные растворы Model solutions	Cd	Zn	Fe	Cu
«Смекта+Хитозан» "Smecta + Chitosan"	A	3.88	4.11	-2.98	5.77
	B	8.54	3.99	19.3	24.0
	C	27.7	34.8	29.7	38.3
	D	36.3	50.9	50.2	55.3
«Смекта+Микотон» "Smecta+Mikoton"	A	-1.04	-24.0	-3.28	6.08
	B	-2.3	-25.6	-7.04	13.4
	C	6.41	-4.02	8.88	19.2
	D	7.6	-1.77	14.2	25.1
«Полисорб+Хитозан» "Polysorb+Chitosan"	A	0.99	4.34	4.80	3.71
	B	12.7	9.59	13.0	12.3
	C	9.35	18.0	21.4	17.7
	D	10.9	26.6	30.8	25.6
«Полисорб+Микотон» "Polysorb+Mikoton"	A	-6.72	-74.4	-0.29	11.72
	B	7.11	-57.0	8.0	26.2
	C	8.96	-28.4	25.3	39.6
	D	12.9	-26.4	47.2	52.1
«Смекта+Хитозан+Микотон» "Smecta+Chitosan+Mycoton"	A	2.1	2.31	3.7	4.82
	B	1.42	5.12	6.04	9.51
	C	11.4	14.9	14.5	15.9
	D	13.3	18.4	18.6	19.9
«Полисорб+Хитозан+Микотон» "Polysorb+Chitosan+Mycoton"	A	3.22	5.05	6.09	6.57
	B	16.7	17.5	14.2	18.3
	C	19.5	25.5	21.9	26.7
	D	25.6	35.2	19.1	38.6
«Цеолит+активированный уголь» "Zeolite + activated carbon"	A	2.26	5.52	-5.35	3.52
	B	5.78	17.41	1.63	8.27
	C	15.70	32.11	20.38	18.48
	D	21.15	32.70	27.44	28.12

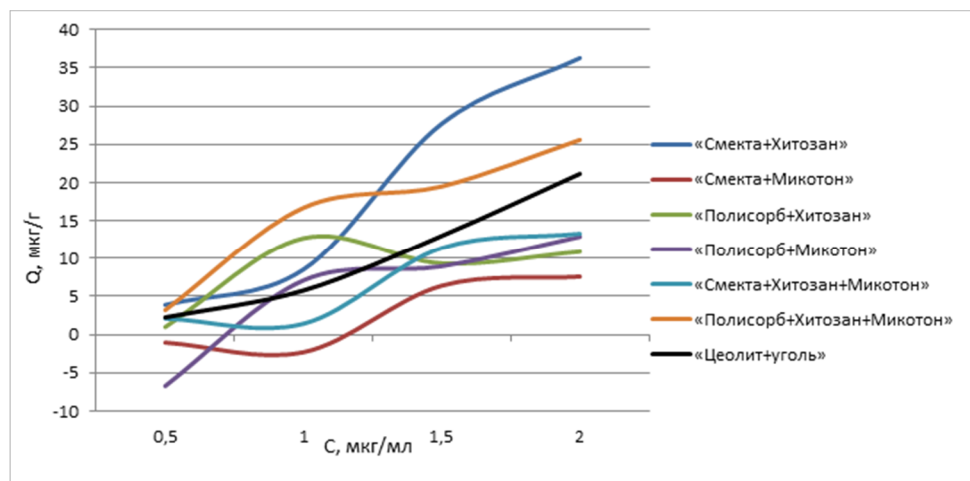


Рис. 1. Зависимость величины адсорбции кадмия (Q , $\mu\text{g/g}$) от концентрации катионов металлов в растворах.

Fig. 1. Dependence of the adsorption value of cadmium (Q , $\mu\text{g/g}$) on the concentration of metal cations in solutions.

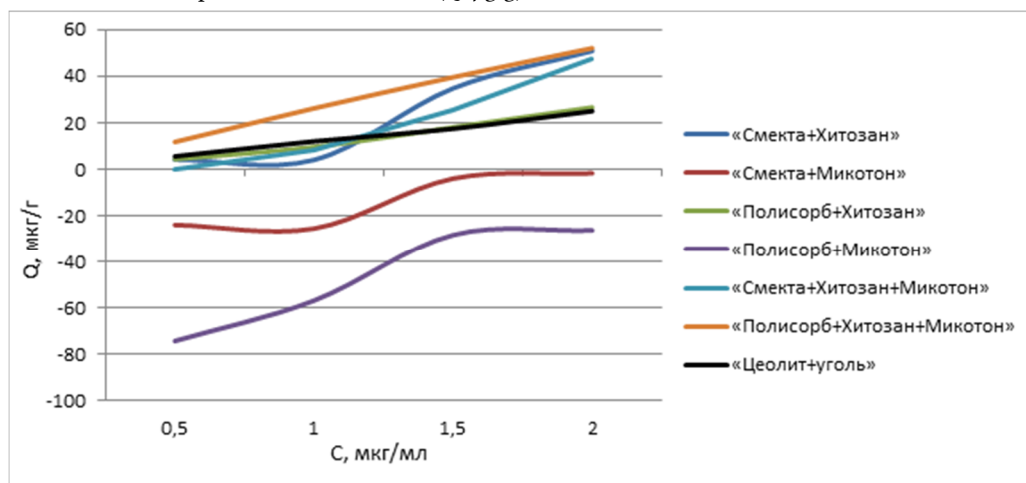


Рис. 2. Зависимость величины адсорбции цинка (Q , $\mu\text{g/g}$) от концентрации катионов металлов в растворах.

Fig. 2. Dependence of the zinc adsorption value (Q , $\mu\text{g/g}$) on the concentration of metal cations in solutions.

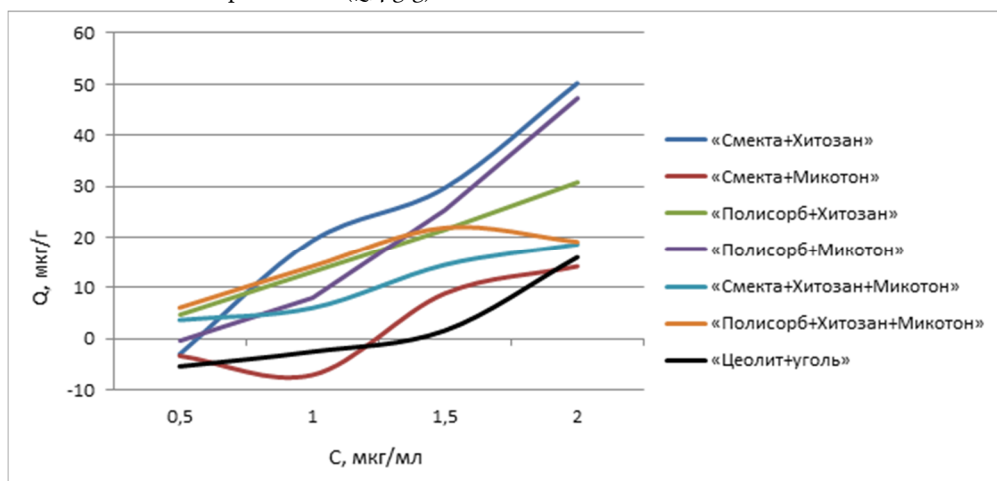


Рис. 3. Зависимость величины адсорбции железа (Q , $\mu\text{g/g}$) от концентрации катионов металлов в растворах.

Fig. 3. Dependence of the value of iron adsorption (Q , $\mu\text{g/g}$) on the concentration of metal cations in solutions.

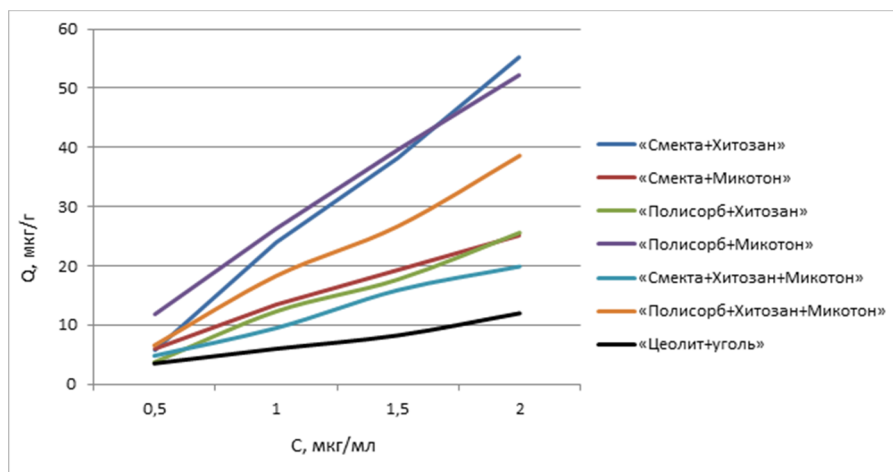


Рис. 4. Зависимость величины адсорбции меди (Q , мкг/г) от концентрации катионов металлов в растворах.

Fig. 4. Dependence of the copper adsorption value (Q , $\mu\text{g/g}$) on the concentration of metal cations in solutions.

Следует особо подчеркнуть, что рассчитанное количество адсорбированного вещества в большой степени определяется не только процессами непосредственной сорбции этого вещества, но и объемом поглощенной жидкой фазы. Безусловно, это также снижает дозу, так как снижает активную массу сорбата, сокращая экспозицию и ускоряя элиминацию металлов из организма, что очень важно при острых отравлениях. Вместе с этим при энтеросорбции веществ, поступающих регулярно в относительно небольших дозах, важна регуляция именно их концентрации в гастродуоденальном содержимом. При этом сорбенты, удерживающие и выводящие сорбат вместе с жидкой фазой, как правило, неселективны [12], следствием чего является потеря организмом и многих полезных питательных веществ, что в случае систематического использования чревато развитием состояний, схожих с синдромом мальабсорбции. В связи с этим оценка эффективности тех или иных комбинированных энтеросорбентов должна осуществляться с учетом этого фактора.

Для этой цели мы использовали две дополнительные характеристики: эффективность сорбции (D), не зависящая от объемов поглощенной жидкости, а также непосредственную оценку этих объемов, выраженную в процентах от первоначального количества.

В таблице 2 приведены значения эффективности сорбции D , рассчитанные лишь по начальным и конечным значениям концентраций металлов в модельных растворах. Отдельно указан объем поглощенной жидкости, выраженный в % от исходного. Следует отметить, что при этом оценивается объем поглощенной и удерживаемой сорбентом жидкости, что обеспечивалось длительным (не менее часа) выдерживанием составов в фильтровальной воронке.

Как видно из таблицы 2, наибольшей гидрофильностью обладают сорбенты, содержащие в своем составе биополимеры, наименьшей – на основе минеральных энтеросорбентов, в частности, цеолита. Соответственно, использование энтеросорбентов на основе цеолита является предпочтительным в случаях длительного и регулярного применения, например, в условиях коррекции микроэлементного обмена или при хроническом пероральном поступлении металлов в организм.

Комбинированный сорбент на основе цеолита и активированного угля показал относительно высокую абсолютную эффективность по сравнению с другими композитами на основе минеральных энтеросорбентов – смекты и полисорба. При этом он обладает высокой селективностью, что в сочетании с низкой гидрофильностью является оптимальным для регулярного применения в условиях полиметаллического загрязнения на территории крупных городов.

В частности, по эффективности сорбции из многокомпонентных растворов такого токсичного металла, как кадмий, комбинированный энтеросорбент, состоящий из гранулированного цеолита и активированного угля, превосходит все биополимерные составы, уступая лишь сложному комплексу из смеси полисорба, хитозана и микотона.

Комбинации сорбентов, состоящие преимущественно из биополимерных компонентов («Смекта+Микотон+Хитозан» и «Полисорб+Микотон+Хитозан»), продемонстрировали наибольшую эффективность по отношению ко всем исследуемым металлам. Однако эти же комбинации поглощают и наибольшие объемы растворов.

Таблица 2

Table 2

Эффективность сорбции (D, %) композитных энтеросорбентов и относительный объем поглощенного ими модельного раствора (%)

Sorption efficiency (D, %) of composite enterosorbents and the relative volume of the model solution absorbed by them (%)

Состав комбинации Composition of the combination	Объем поглощенного раствора, % Volume of absorbed solution, %	Cd	Zn	Fe	Cu	Среднее Average
«Смекта+Хитозан» "Smecta+Chitosan"	72.5	45.8	91.1	69.4	93.3	74.9
«Смекта+Микотон» "Smecta+Mikoton"	75.0	16.4	54.4	17.7	94.2	45.6
«Полисорб+Хитозан» "Polysorb+Chitosan"	71.5	40.7	92.6	85.7	71.4	72.6
«Полисорб+Микотон» "Polysorb+Mikoton"	76.0	16.2	39.8	39.2	94.6	47.4
«Смекта+Хитозан+Микотон» "Smecta+Chitosan+Mycoton"	81.5	53.9	94.4	83.6	95.7	81.9
«Полисорб+Хитозан+Микотон» "Polysorb+Chitosan+Mycoton"	83.5	67.8	96.7	68.7	94.7	81.9
«Цеолит+активированный уголь» "Zeolite+activated carbon"	39.0	54.2	63.4	18.8	69.3	51.4

Таким образом, разработанный экспериментальным путем способ получения комбинаций энтеросорбентов на основании смешивания предварительно подготовленных суспензий минерального сорбента и одного из исследуемых биополимеров позволяет получать их оптимальную однородную смесь с качественно новыми свойствами. Использование молочной сыворотки в качестве модельной среды максимально приближает экспериментальные условия по тестированию разрабатываемых комбинаций энтеросорбентов к физиологическим.

Следует отметить, что созданные комбинации энтеросорбентов проявили более высокую сорбционную емкость в отношении исследуемых металлов по сравнению с их моновариантами. Это обстоятельство позволяет выдвинуть гипотезу о повышении эффективности сорбции металлов за счет создания в комбинации биополимерных и минеральных энтеросорбентов сорбционных слоев с более высокой сорбционной емкостью – сочетание пористой структуры минерального энтеросорбента и активных лигандов молекулярного слоя биополимерного энтеросорбента. По сравнению с моноэнтеросорбентами, а также с появлением в составах сочетанных сорбционных механизмов – как физической адсорбции, так и хемосорбции [13] комбинации энтеросорбентов являются более эффективными. Адсорбция металлов комбинацией энтеросорбентов на основе цеолита носила характер, максимально приближенный к линейному во всем диапазоне анали-

зируемых концентраций, и обладала наименьшей гидрофильностью. В связи с чем комбинация «Цеолит+активированный уголь» наиболее соответствует требованиям к длительному регулярному применению для селективного выведения из организма токсичных металлов при их хроническом пероральном поступлении. При острых отравлениях, при поступлении высоких концентраций металлов оптимальным составом являются смеси, сочетающие оба рассмотренных в исследовании биополимера и один из неорганических сорбентов – «Смекта+Микотон+Хитозан» или «Полисорб+Микотон+Хитозан».

Молочная сыворотка оказалась эффективным экспериментальным материалом для приготовления модельных растворов. В среде, смоделированной с использованием растворов молочной сыворотки, сорбционная емкость исследуемых энтеросорбентов по отношению к металлам неодинакова.

Проведенное исследование является важным этапом для создания и повышения адекватности оценки сорбционной емкости комбинаций энтеросорбентов для селективного выведения избыточных содержаний металлов из организма человека при хроническом пероральном поступлении или повышенной экспозиции в условиях избыточного поступления металлов на территории промышленно развитого города.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Научные исследования проведены при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках исполнения обязательств по Соглашению № 075-03-2024-067 от 17.01.2024 г. (номер темы FZSU-2023-0005).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Тунакова Ю.А. – разработка концепции; Галимова А.Р. – проведение экспериментальных исследований; Валиев В.С. – планирование исследования; Файзуллин Р.И. – анализ и интерпретация полученных данных; Шром И.А. – анализ литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике. *Провизор*. 2008;(13) [Bondarev E.V., SHtrygol' S.Yu., Dyryavyj S.B. Use of enterosorbents in medical practice. *Provizor*. 2008;(13) (in Russ.)]. URL: <http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N13>.
2. Палий И.Г., Резниченко И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата. *Новости медицины и фармации*. 2007;(11):15-17 [Palij I.G., Reznichenko I.G. A modern view on the problem of enterosorption: choosing the optimal drug. *Medical and Pharmaceutical News*. 2007;(11):15-17 (in Russ.)].
3. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(19):1391-1396 [Ursova N.I., Gorelov A.V. Modern view on the problem of enterosorption. Optimal approach to choosing a drug. *Russian Medical Journal*. 2006;14(19):1391-1396 (in Russ.)]. URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_enterosorbicii_Optimalynyy_podhod_k_vyboru_preparata/
4. Щербakov П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(4):86-90 [Shcherbakov P.L., Petukhov V.A. Comparative effectiveness of enterosorbents for diarrhea in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;4(4):86-90 (in Russ.)]. EDN: PHXWLB.
5. Reshetnikov V.I. Evaluation of the adsorption capacity of enterosorbents and related medicinal preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;37(5):246-251. EDN: SVZOFL.
6. Николаев В.Г., Гурина Н.М. Энтеросорбция сегодня: сорбционные материалы и механизм действия. [Nikolaev V. G., Gurina N. M. *Enterosorption today: sorption materials and mechanism of action* (in Russ.)]. URL: <http://kiulong.cjm.ua/content/view/66/58>
7. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е., Хасина Э.И., Кропотов А.В., Коленченко Е.А., Сергущенко И.С., Хотимченко М.Ю. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов. *Вестник Дальневосточного отделения Российской Академии*

- Наук*. 2005;(1):72-82 [Khotimchenko Yu.S., Yermak I.M., BEDNYAK A.E., Khasina E.I., Kropotov A.V., Kolenchenko E.A., Sergoushchenko I.S., Khotimchenko M.Yu., et al. Pharmacology of non-starch polysaccharides. *Vestnik of the Far East branch of the Russian Academy of Sciences*. 2005;(1):72-82 (in Russ.)]. EDN: HMQZHH.
8. Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Захаров В.М. *Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. Региональная экологическая политика*. Москва: Изд-во центра экологической политики России, 2001. 76 с. [Avaliani S.L., Revich B.A., Zaharov V.M. *Monitoring human health and environmental health. Regional environmental policy*. Moscow: Izd-vo centra ekologicheskoy politiki Rossii, 2001. 76 p. (in Russ.)].
 9. Фомичев А.В., Сосюкин А.Е., Малышева Е.В., Литвинцев Б.С., Лапина Н.В., Пимбурский В.Ф., Чухарев А.Е. Настоящее и будущее применения энтеросорбентов в профилактике и лечении неблагоприятного воздействия соединений тяжелых металлов. *Токсикологический вестник*. 2020;(2):41-46 [Fomichev A.V., Sosyukin A.E., Malysheva E.V., Litvincev B.S., Lapina N.V., Pimburski V.F., CHuharev A.E. Present and future applications of enterosorbents in the prevention and treatment of adverse effects of heavy metal compounds. *Toxicological review*. 2020;(2):41-46 (in Russ.)]. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-2-41-46. EDN: SZJNOV.
 10. Водяницкий Ю.Н., Рогова О.Б., Пинский Д.Л. Применение уравнений Лэнгмюра и Дубинина-Радускевича для описания поглощения меди и цинка дерново-карбонатной почвой. *Почвоведение*. 2000;(11):1391-1398 [Vodyanickij YU.N., Rogova O.B., Pinskiy D.L. Application of Langmuir and Dubinin-Radushkevich equations to describe the absorption of copper and zinc by sod-carbonate soil. *Eurasian Soil Science*. 2000;(11):1391-1398 (in Russ.)].
 11. Самохин А.П., Крыщенко В.С., Минкина Т.М., Сшатовой А.А. Изотермы адсорбции цинка, меди и свинца черноземом обыкновенным при монометаллическом и полиметаллическом загрязнении. *Тяжелые металлы, радионуклиды и элементы-биофилы в окружающей среде*. 2002;(1):365-369 [Samohin A.P., Kryshchenko B.C., Minkina T.M., Sshatovoj A.A. Adsorption isotherms of zinc, copper and lead by ordinary chernozem with monometallic and polymetallic contamination. *Tyazhelye metally, radionuklidy i elementy-biofily v okruzhayushchej srede*. 2002;(1):365-369 (in Russ.)].
 12. Емельянов С.И., Брискин Б.С., Демидов Д.А., Демидова Т.И. Возможности энтеросорбции и эволюция энтеросорбентов для лечения хирургического эндотоксикоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(11):84-89 [Emel'yanov S.I., Briskin B.S., Demidov D.A., Demidova T.I. Possibilities of enterosorption and evolution of enterosorbents for the treatment of surgical endotoxiosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;(11):84-89 (in Russ.)]. EDN: MXTWYJ.
 13. Секун Д.М., Бутылин Ю.П., Стрелко В.В. Влияние энтеросорбентов с различной химией поверхности на гомеостаз. *Внутривенная общая анестезия*.

- Методы детоксикации. 1986:156-159 [Sekun D.M., Butylin Yu. P., Strelko V. V. The influence of enterosorbents with different surface chemistry on homeostasis. *Vnutrivennaya obshchaya anesteziya. Metody detoksikacii*. 1986:156-159 (in Russ.)].
14. Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J., Malagelada J.R., Speelman P., Steffen R., Tytgat G.N. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(6):773-782.
DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00993.x.
 15. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):217-227.
DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02760.x.
 16. Липатникова И.А., Решетников В.И. Разработка состава геля Полисорба и его биофармацевтическая оценка. *Фармация*. 2004;(3):34-35 [Lipatnikova I.A., Reshetnikov V.I. Development of the composition of the Polysorb gel and its biopharmaceutical evaluation. *Farmaciya*. 2004;(3):34-35 (in Russ.)].
 17. Химкина Л., Пантелеева Г., Копытова Т. Клиническая эффективность Полисорба МП в комплексной терапии хронических распространенных дерматозов. *Врач*. 2010;(1):38-40 [Himkina L., Panteleeva G., Kopytova T. Clinical efficacy of polysorb mp in the complex therapy of common chronic dermatoses. *Vrach*. 2010;(1):38-40 (in Russ.)].
EDN: KYVXPB.
 18. Федорова О.В., Федулова Э.Н., Тутина О.А., Копейкин В.Н., Коркоташвили Л.В. Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(5):34-37 [Fedorova O.V., Fedulova E.N., Tutina O.A., Kopejkin V.N., Korkotashvili L.V. Pathogenetic sorption therapy of endogenous intoxication of inflammatory bowel diseases in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009;6(5):34-37 (in Russ.)].
EDN: KYLVFN
 19. Shahidi F., Abuzaytoun R. Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects. *Adv Food Nutr Res*. 2005;49:93-135.
DOI: 10.1016/S1043-4526(05)49003-8.
 20. Murata Y., Kudo S., Kofuji K., Miyamoto E., Kawashima S. Adsorption of bile acid by chitosan-orotic acid salt and its application as an oral preparation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(10):1183-1185.
DOI: 10.1248/cpb.52.1183.
 21. Murata Y., Kodama Y., Hirai D., Kofuji K., Kawashima S. Properties of an oral preparation containing a chitosan salt. *Molecules*. 2009;14(2):755-762.
DOI: 10.3390/molecules14020755.

Поступила в редакцию 11.11.2024

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Тунакова Ю.А., Галимова А.Р., Валиев В.С., Файзуллин Р.И., Шром И.А. Разработка способа создания и оценки эффективности комбинаций биополимерных и минеральных энтеросорбентов для выведения избыточного содержания металлов из организма человека. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):93-102. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/12. EDN: NLCGFK.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR CREATING AND EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF COMBINATIONS OF BIOPOLYMER AND MINERAL ENTEROSORBENTS FOR REMOVING EXCESS METALS FROM THE HUMAN BODY

© Tunakova Yu.A.¹, Galimova A.R.¹, Valiev V.S.², Faizullin R.I.³, Shrom I.A.¹

¹ Kazan National Research Technical University named after. A.N. Tupolev-KAI (KNITU-KAI)

10, Karl Marx Str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420111, Russian Federation

² Institute of Ecology and Subsoil Use of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan (IPEN AS RT)

28, Daur'skaya Str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420089, Russian Federation

³ Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology (IFMB KFU)

74, Karl Marx st. Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russian Federation

Objective – to find optimal combinations of biopolymer and mineral enterosorbents capable of the most effective and selective removal of excess metals from the body of residents of large cities. The article is devoted to the development of a method for combining, with an assessment of the effectiveness of the most common biopolymer and mineral enterosorbents. One of the objectives of the experiment was to model the conditions of the internal environment of the human body, under which enterosorption occurs, for a more adequate assessment of the sorption capacity of the obtained combinations of enterosorbents in relation to a number of the most common essential and toxic metals.

Materials and methods. To model the complex composition of the internal environment of the body, whey was used, which is a multicomponent matrix consisting of water with minerals dissolved in it and an organic fraction (proteins, carbohydrates, fats and vitamins). Dioctahedral smectite (Smecta), finely dispersed silicon dioxide (Polysorb MP), granulated zeolite (Zeo Detox), and activated carbon were used as mineral enterosorbents to create combinations. Chitosan and Mikoton were used from biopolymer enterosorbents to create combinations. Model solutions of salts of the most common metals (Fe, Cu, Cd, Zn) were prepared by appropriate dilution of standard samples of metals in whey.

Results. The possibility of using whey to simulate the liquid phase in which sorption processes occur in the body is shown. The results of assessing the sorption capacity and sorption efficiency of various combinations of enterosorbents are presented. The most effective combinations are proposed that promote the selective removal of excess metals from the body. Thus, the combination of "Zeolite + activated carbon" is more suitable for long-term regular use for the purpose of selective removal of metals from the body during their chronic oral intake. In acute poisoning, combinations of enterosorbents are more effective - "Smecta + Mikoton + Chitosan" or "Polysorb + Mikoton + Chitosan".

Conclusion. The composite sorbent based on zeolite and activated carbon showed a relatively high absolute efficiency compared to other composites based on mineral enterosorbents - Smecta and Polysorb. At the same time, it has high selectivity, which, in combination with low hydrophilicity, is optimal for regular use in conditions of polymetallic pollution in large cities.

Keywords: metals; enterosorption; mineral and biopolymer enterosorbents; combinations of enterosorbents; sorption capacity.

Tunakova Yulia A. – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of General Chemistry and Ecology, KNITU-KAI, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8826-8639. E-mail: juliaprof@mail.ru

Galimova Alina R. – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Department of General Chemistry and Ecology, KNITU-KAI, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7535-1724. E-mail: ARGalimova@kai.ru (corresponding author)

Valiev Vsevolod S. – Senior researcher at the Laboratory of Biogeochemistry, IPEN AS RT, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8848-5326. E-mail: podrost@mail.ru

Faizullin Rashat I. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Scientific Activities, IFMB KFU, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6033-6356. E-mail: RIFaizullin@kpfu.ru

Shrom Ilya A. – Post-graduate student at the Department of General Chemistry and Ecology, KNITU-KAI, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-6175-406X. E-mail: shromilya@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was funded through the personal resources of the research team.

AUTHORS CONTRIBUTION

Tunakova Yu.A. – concept development; Galimova A.R. – experimental studies; Valiev V.S. – research planning; Faizullin R.I. – analysis and interpretation of the obtained data; Shrom I.A. – literature analysis.

Received 11.11.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Tunakova Yu.A., Galimova A.R., Valiev V.S., Faizullin R.I., Shrom I.A. Development of a method for creating and evaluating the effectiveness of combinations of biopolymer and mineral enterosorbents for removing excess metals from the human body. *Humans and their health*. 2025;28(2):93–102. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/12. EDN: NLCGFK.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными. Издание входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные оригинальные, проблемные и обзорные научные работы по актуальным вопросам в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины и фармации. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

В журнале публикуются работы по следующим специальностям:

3.1. Клиническая медицина

- 3.1.9 Хирургия
- 3.1.18 Внутренние болезни
- 3.1.20 Кардиология
- 3.1.21 Педиатрия
- 3.1.24 Неврология

3.2. Профилактическая медицина

- 3.2.7 Иммунология

3.3 Медико-биологические науки

- 3.3.2 Патологическая анатомия
- 3.3.3 Патологическая физиология
- 3.3.1 Анатомия человека
- 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

3.4. Фармацевтические науки

- 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Направляя статью в журнал, автор тем самым:

- передает редакции журнала «Человек и его здоровье» права на издание и переводы своей работы (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи (в частности, что статья не была опубликована ранее, в том числе частично и/или на другом языке, и не находится на рассмотрении в другом журнале);
- гарантирует соблюдение международных и российских этических и правовых норм при проведении экспериментальных, доклинических и клини-

ческих исследований, а также соответствующих норм публикационной этики;

- подтверждает, что статья не содержит сведений, относящихся к контролируемым технологиям, либо публикация таких сведений согласована специальным экспертным советом;

- несет полную ответственность за целостность и достоверность данных, а также точность их анализа;

- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование, а также для публикации любой информации, полученной редакцией в отношении статьи (в частности, занимаемой должности и места работы, адреса электронной почты, ORCID iD и т.д.);

- подтверждает ознакомление с текстом рукописи и его полное одобрение;

- дает своей волей и в своих интересах согласие на предоставление в редакцию своих полных, актуальных и достоверных персональных данных (в необходимом согласно правилам журнала составе) и их обработку любым способом, а также включение в общедоступные источники, на срок до достижения цели обработки персональных данных или до момента утраты необходимости в их достижении;

- соглашается с тем, что научная статья будет распространяться на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License (CC BY), при которой опубликованные материалы могут быть использованы в коммерческих или некоммерческих целях при указании авторов;

- полностью принимает правила (Редакционную политику и Правила для авторов) журнала «Человек и его здоровье».

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев, возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются в электронном виде через сайт либо на почту kursk-vestnik@mail.ru:

- официальное направление с подписью и печатью руководителя от учреждения, в котором выполнена работа (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение с подписью и печатью;

- статья (включая рефераты на русском и английском языках, сведения об авторах, таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) в формате *.doc, *.docx или *.rtf. Для

удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется начиная с первой;

- скан-копия авторского соглашения в формате PDF.

В сведениях об авторах на русском и английском языках для каждого автора отдельно указывается:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- ученая степень, ученое звание,
- должность, место и полный почтовый адрес работы,
- адреса электронной почты,
- ORCID iD (Open Researcher and Contributor iD),
- контактные номера телефонов (мобильные и рабочие).

Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное).

3. *Материалы представляется в формате *.doc, *.docx или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.*

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы).

4. *Рефераты* как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- шифр и наименование специальности, по которой выполнена представляемая работа;
- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название и полный почтовый адрес учреждений, в которых выполнена работа.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифичных особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

После указания полного названия учреждения в скобках приводится аббревиатура с его общепринятым сокращением, *например*:

Курский государственный медицинский университет (КГМУ),
Россия, 305041, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Англоязычный вариант:

Kursk State Medical University (KSMU),
3, K. Marx st., Kursk, Kursk region,
305041, Russian Federation

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям;

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова (keywords) или словосочетания через точку с запятой (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 150 до 250 слов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой связанный структурированный текст со следующими подзаголовками: **Цель (Objective), Материалы и методы (Materials and methods), Результаты (Results), Заключение (Conclusion)**. Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. *Текст статьи* приводится на следующей за англоязычной версией реферата странице.

При этом еще раз, но уже ЗАГЛАВНЫМИ буквами, на двух языках дублируется название статьи.

Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В тексте статьи могут быть использованы только следующие подзаголовки: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» (на русском и английском языках), «ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ» (на русском и английском языках), «ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ» (на русском и английском языках), «СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ» (на русском и английском языках), «ЛИТЕРАТУРА».

Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ» (см. п. 14 настоящих Правил), для чего необходимо заручиться письменным согласием перечисляемых лиц (в редакцию не предоставляется).

6. *Микрофотографии и рисунки.* После каждого изображения в тексте статьи должна быть общая

подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений, выполненные на двух языках: русском и английском. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации.

Иллюстрации должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Отдельными файлами в форматах .jpg, .png или .tiff с разрешением не менее 300 dpi в редакцию также предоставляются исходные версии иллюстраций без каких-либо обозначений на них.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Если иллюстрация создана с помощью специализированных программ, таких как Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft PowerPoint, LibreOffice Adobe Photoshop, GIMP и др., то в редакцию предоставляется исходный файл (например, формата .xls, .xlsx) с возможностью внесения изменений и редактирования оформления рисунка.

7. *Таблицы* (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

В таблицах сразу же после русскоязычного текста также приводится перевод на английский язык всех заголовков, цифр, единиц измерения и т.д.

8. *Сокращение слов в статье* допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Литература / References

Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в порядке цитирования. Список литературы оформляется согласно стилю «Vancouver», **правила оформления списка литературы можно скачать на официальном сайте журнала: <https://www.kursk-vestnik.ru/> (в разделе «Правила для авторов».**

При оформлении ссылок в начале цитируемой работы указываются ВСЕ АВТОРЫ! Обязательным является указание DOI, EDN и/или URL при его наличии у статьи.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы и другие нерецензуемые источники.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Конфликт интересов / Conflict of interest

После изложения результатов исследования и их обсуждения авторы указывают наличие/отсутствие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи» (The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

11. Личный вклад авторов / Authors contribution

Если в авторском списке представлено **более 1 автора**, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора, например: разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи и т.д.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

12. Источники финансирования / Source of financing

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования» (The authors state that there is no funding for the study).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

13. Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics

В случае если направляемая на публикацию работа выполнена с участием людей и/или животных, в данном разделе необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

При проведении научно-исследовательских проектов с участием людей испытуемые должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

14. Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «БЛАГОДАРНОСТИ».

15. Авторское соглашение

В редакцию предоставляется скан-копия Авторского соглашения в формате PDF по форме, представленной на сайте журнала.

Если авторы представляют различные учреждения и/или получение подписей всех авторов одновременно сопряжено со значительными трудностями, допустимо прислать Авторское соглашение частями. При этом указанные части должны быть идентичны друг другу, включать все пункты настоящего Авторского соглашения и могут отличаться только последним пунктом – составом подписей соавторов. Иными словами, каждый из авторов должен быть ознакомлен со всеми пунктами настоящего Авторского соглашения, в чем редакция должна быть уверена благодаря получению от всех соавторов заполненного и подписанного (либо отдельно, либо коллективно) соглашения.

16. Рецензирование

Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется

предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 13,5.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 25.06.2025.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 41(Г).