

# ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1998 году

Том 28, № 3

2025

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор	– главный редактор (Курск)	П.В. Калуцкий, д.м.н., профессор (Курск)
В.П. Гаврилюк, д.м.н., доцент	– зам. главного редактора (Курск)	А.В. Караполов, академик РАН (Москва)
И.И. Бобынцев, д.м.н., профессор	– ответственный секретарь (Курск)	Т.Л. Киселева, д.ф.н., профессор (Москва)
А.И. Бежин,	д.м.н., профессор (Курск)	Т.В. Кудрявцева, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Гайворонский,	д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	А.В. Лепилин, д.м.н., профессор (Саратов)
А.П. Гесасе,	профессор (Танзания)	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. Гуттиерре,	профессор (Бразилия)	С.В. Поветкин, д.м.н., профессор (Курск)
И.И. Долгушин,	академик РАН (Челябинск)	А.В. Полонников, 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)
Т.А. Ишунина,	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](mailto:kursk-vestnik@mail.ru)  
<http://www.kursk-vestnik.ru>

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



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 60x841/8. Усл. печ. л. 12,5.  
Тираж 1000 экз.  
Подписано в печать 25.10.2025.  
Отпечатано в типографии КГМУ.  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.  
Заказ № 45(Г).  
Дата выхода в свет 29.10.2025.

**Индексация:** Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science, РИНЦ (Science Index), Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, ВИНИТИ 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 3

2025

## EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief (Kursk)	A.V. Karaulov, 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. Grinevich,	Professor (Germany)	M.Z. Narimanyan, Professor (Armenia)
K.G. Gurevich,	Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)	S.V. Povetkin, PhD, MD, Full Professor (Kursk)
R.C. Gutierrez,	Professor (Brazil)	A.V. Polonikov, PhD, MD, Full Professor (Kursk)
I.I. Dolgushin,	Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	G.V. Poryadin, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.A. Dolzhikov, I.L. Drozdova,	PhD, MD, Full Professor (Belgorod) PhD, Doctor of Pharmacy (Kursk)	A. P. Rachin, PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	A.A. Savin, PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A.K. Iordanishvili,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)	B.S. Sukovatykh, PhD, MD, Full Professor (Kursk)
T.A. Ishunina,	PhD, MD, Associate Professor (Kursk)	I.G. Khmelevskaya, PhD, MD, Full Professor (Kursk)
P.V. Kalutsky,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	O.L. Chugunova, PhD, MD, Full Professor (Moscow)
		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 №. 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](mailto: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 25.10.2025.  
Format 60x841/8. C.p.l. 12,5.  
1000 copies.  
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University  
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia  
Order No. 45(G).  
Date of publication 29.10.2025.

**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, Scionet, 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

**Гладких Е.С., Щербак В.А., Попова Н.Г.**

Клинико-анамнестические факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных новорожденных: результаты одноцентрового исследования.....

4

**Заманова Р.А., Файрушина А.И., Власова А.О.,****Гладких А.Н.**

Морфологическая оценка ранней тканевой реакции на подкожную имплантацию шелка паутины (пилотное исследование).....

16

**Игнатьева О.И., Жегалина А.Н.**

Клинико-диагностическая характеристика ишемического инсульта у пациентов молодого возраста .....

25

**Махова О.Ю., Прибылова Н.Н., Гаврилюк Е.В.,**  
**Прибылов С.А., Прибылов В.С., Барбашина Т.А.,**  
**Авдеева Н.В.**

Клинико-эпидемиологическая характеристика больных бронхиальной астмой у коморбидных пациентов по данным регистра пациентов бронхиальной астмы Курской области .....

32

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**Полушкин А.Ю., Саганова Е.С., Черная М.Е., Ганич Е.Г.,**  
**Залялов Ю.Р., Щукина О.Б., Куликов А.Н.,**  
**Халимов Ю.Ш., и др.**

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как эффективный метод лечения аутоиммунных заболеваний .....

38

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А.**

Заболеваемость матери и ее антропометрические параметры как предикторы массы новорожденных: региональный аспект .....

50

**Тишков Д.С., Пихур О.Л., Бобынцев И.И.,**  
**Ворвуль А.О.**

Особенности медико-социальных характеристик стоматологических пациентов, проживающих в Курском регионе...

58

**Кузьменко А.В., Жданович В.Н.**

Метод прогнозирования наличия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии .....

66

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Горбацевич Г.И.**

Антиоксидантная активность экстрактов фомитоидных трубовиков, произрастающих на территории Республики Беларусь .....

72

**Привалова Е.Г., Дамдинова Ю.П., Цыренжапов А.В.,**  
**Посохина А.А.**Получение сухого экстракта *Erodium cicutarium* и исследование его антиоксидантной активности .....

79

**Мечикова Г.Я., Матющенко Н.В., Слободенюк Е.В.**Разработка методики количественного определения процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida* BUNGE) с использованием плана Бокса-Бенкена .....

85

## CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

**Gladkikh E.S., Shcherbak V.A., Popova N.G.**

Clinical and anamnestic risk factors for intra-ventricular hemorrhage in premature newborns: results of a single-center study .....

4

**Zamanova R.A., Fairushina A.I., Vlasova A.O.,**  
**Gladkikh A.N.**

Morphological assessment of tissue response to subcutaneous implantation of spider silk.....

16

**Ignatieva O.I., Zhegalina A.N.**

Clinical and diagnostic characteristics of ischemic stroke in young patients .....

25

**Mahova O.Y., Pribylova N.N., Gavriliuk E.V.,**  
**Pribylov S.A., Pribylov V.S., Barbashina T.A.,**  
**Avdeeva N.V.**

Clinical and epidemiological characteristics of patients with bronchial asthma in comorbid patients according to the registry of patients with bronchial asthma in Kursk region .....

32

## PREVENTATIVE MEDICINE

**Polushin A.Yu., Saganova E.S., Chernaya M.E.,**  
**Ganich E.G., Zalyalov Yu.R., Shchukina O.B.,**  
**Kulikov A.N., Khalimov Yu.Sh., et al.**

High-Dose Immunosuppressive Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation as an effective method for treating autoimmune diseases .....

38

## MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

**Iutinsky E.M., Zhelezov L.M., Dvoryansky S.A.**

Maternal morbidity and anthropometric parameters as predictors of newborn weight: a regional perspective .....

50

**Tishkov D.S., Pikhur O.L., Bobyntsev I.I.,**  
**Vorvul A.O.**

Features of medical and social characteristics of dental patients living in the Kursk region.....

58

**Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N.**

Method for predicting the presence of intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery.....

66

## PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Harbatsevich H.I.**

Antioxidant activity of extracts of fomitoid fungi growing in the territory of the Republic of Belarus

72

**Privalova E.G., Damdinova Yu.P.,**  
**Tsyrenzhapov A.V., Posokhina A.A.**Obtaining a dry extract of *Erodium cicutarium* and studying its antioxidant activity .....

79

**Mechikova G.Ya., Matyushchenko N.V.,**  
**Slobodenyuk E.V.**Development of a technique for quantitative determination of procyanidins in shoots of *Crataegus pinnatifida* BUNGE using the Box-Behnken plan ...

85

## КЛИНИКО-АНАМНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Гладких Е.С.<sup>1,2</sup>, Щербак В.А.<sup>1</sup>, Попова Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)

Россия, 672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

<sup>2</sup> Забайкальский краевой перинатальный центр (ЗКПЦ)

Россия, 672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, д. 16

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) относятся к группе медико-социальных проблем, поскольку они остаются одной из причин летальности и инвалидизации среди недоношенных новорожденных. Выявление факторов риска развития ВЖК представляет собой актуальную проблему и имеет важное значение в клинической медицине для помощи врачам в проведении раннего вмешательства, которое может улучшить выживаемость и качество жизни детей.

**Цель** – определить факторы риска развития ВЖК у недоношенных детей по результатам анализа анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

**Материалы и методы.** В период с 2023 по 2024 годы было проведено одновременное наблюдательное сравнительное исследование. Проанализированы данные о 70 недоношенных младенцах. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0», Microsoft Excel.

**Результаты.** Вес детей при рождении был значимо ниже в 1 группе ( $p=0,048$ ). Матери младенцев первой группы имели дефицит массы тела (ДМТ) значимо ( $p=0,011$ ). Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что значимо чаще у матерей детей из 1 группы встречались: тяжелая преэклампсия ( $p=0,029$ ); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) ( $p=0,032$ ). ВЖК развивалось чаще при патологическом характере родов и длительном безводном промежутке ( $\chi^2 4,480 p=0,034$ ). Сопутствующий геморрагический синдром, сопровождающийся гипокоагуляцией в коагулограмме, а также белковым дефицитом по данным биохимического анализа крови среди младенцев 1 группы встречался в 28,6%, что повышало риск развития ВЖК в 4,267 раз, 95%ДИ [1,060-17,168].

**Заключение.** Исследование определило факторы риска развития ВЖК у недоношенных новорожденных, к которым относятся: ДМТ у женщин, прогрессирующая ПОНРП, тяжелая преэклампсия у матерей, затяжные самопроизвольные роды и длительный безводный промежуток, сопутствующий ВЖК геморрагический синдром (легочные, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в кожу).

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные; внутрижелудочковые кровоизлияния; факторы риска; дефицит массы тела; преэклампсия; отслойка плаценты; геморрагический синдром.

**Гладких Екатерина Сергеевна** – аспирант, ЧГМА, г. Чита; врач-неонатолог, ЗКПЦ, г. Чита. ORCID iD: 0009-0001-4268-416X. E-mail: [ekaterina.gladkikh96@yandex.ru](mailto:ekaterina.gladkikh96@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Щербак Владимир Александрович** – д-р мед. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ЧГМА, г. Чита. ORCID iD: 0000-0002-2032-7612. E-mail: [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru).

**Попова Надежда Григорьевна** – канд.мед.н., доцент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ЧГМА, г. Чита. ORCID iD: 0000-0002-5062-1644. E-mail: [popovaneo@mail.ru](mailto:popovaneo@mail.ru)

Недоношенность на сегодняшний день является важнейшей медико-социальной проблемой. Это связано с высокой смертностью и значительной заболеваемостью недоношенных детей. Особенno важной проблемой является развитие перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных. Чаще всего в раннем неонатальном периоде возникают такие патологии нервной системы, как ВЖК, перивентрикулярная лейко-малияция [1-2].

В настоящее время в России применяется классификация ВЖК, предложенная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2020 году, в соответствии с которой

выделяют 3 степени тяжести кровоизлияния. Когда у ребенка возникает ВЖК, происходит не только непосредственная гибель нейронов, но также повреждение глиальных и нейрональных клеток-предшественников в зародышевом матриксе, нарушаются их пролиферация, созревание и миграция. Серое вещество головного мозга обеспечивает управление высшими функциями мозга, в том числе отвечает за интеллект, обучение, память, речь и двигательные функции. Нарушение целостности структуры серого вещества, субэнцефимального зародышевого матрикса приводит к патологии формирования структуры и функции слоев коры головного мозга. Именно поэтому даже при наличии

ВЖК 1 и 2 степени, когда нет непосредственного повреждения в паренхиме головного мозга, у детей может быть нарушение развития ЦНС за счет повреждения глиальных и нейрональных клеток-предшественников зародышевого матрикса [3-6].

Отдаленные последствия перенесенных ВЖК более чем у 50% выживших детей характеризуются различными неврологическими осложнениями, включая детский церебральный паралич, эпилепсию, нарушение обучаемости, снижение слуха и зрения, психические расстройства и постгеморрагическую гидроцефалию [7]. Исходя из вышеперечисленного, выявление факторов риска развития ВЖК представляет собой актуальную проблему и имеет важное значение в клинической медицине для помощи врачам в проведении раннего вмешательства, которое может улучшить выживаемость и качество жизни недоношенных детей.

Цель исследования: определить антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы риска развития ВЖК у недоношенных детей по результатам анализа анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе «ГБУЗ Забайкальский краевой перинатальный центр», г. Чита. Одномоментное наблюдательное исследование за период 2023-2024 гг. включало оценку клинико-анамнестических данных у 70 недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от диагностированного ВЖК:

1 группа – недоношенные новорожденные с ВЖК различной степени тяжести (1-3 степени в соответствии с классификацией РАСПМ) (n=35);

2-я группа – недоношенные новорожденные без ВЖК (n=35).

Критерии невключения: недоношенные дети с врожденными пороками развития, аномалиями строения органов, врожденными метаболическими заболеваниями и хромосомными патологиями.

Проведена оценка анамнестических данных: показатели соматической заболеваемости матерей, акушерско-гинекологический анамнез, осложнения данной беременности и родов. У новорожденных детей были проанализированы: гестационный возраст, антропометрические данные, пол, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. Проводились общеклиничес-

ское наблюдение, оценка неврологического статуса новорожденных, дыхательных, сердечно-сосудистых нарушений. Анализировались лабораторные показатели, а именно контроль газового состава крови, уровня лактата, электролитов, гликемии. Также оценивалась потребность в проведении респираторной, кардиотонической и вазопрессорной терапии.

Диагноз ВЖК выставлялся после проведения нейросонографического (НСГ) обследования на аппарате Vivid T8 General Electric (США). НСГ всем новорожденным выполняли в течение первых семи суток жизни, далее – по показаниям. Ультразвуковая классификация ВЖК с делением на три степени в зависимости от распространения кровоизлияния в боковые желудочки и наличия дилатации желудочков проводилась по J. Volpe (2008 г.) в соответствии с клиническими рекомендациями «Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного» [8].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0», Microsoft Excel. Группы оценивались на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. Вследствие отличного от нормального распределения в группах описание количественных признаков проводилось с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей в виде: Me [25-75]. Категориальные данные были описаны с помощью абсолютных значений и процентных долей, оценка различий осуществлялась при помощи критерия Манна-Уитни. Сравнение двух независимых групп номинальных данных при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемых наблюдений более 10), хи-квадрата с поправкой Йейтса на непрерывность (при значениях ожидаемых наблюдений менее 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых наблюдений менее 5). Для количественной оценки вероятности исхода при сравнении качественных показателей применяли показатель Отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Значимыми различия считали при  $p < 0,05$  [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики групп исследования детей представлены в таблице 1. Новорожденные в обеих группах были сопоставимы по основным антропометрическим показателям. Обнаружено, что дети 1 группы имели меньший вес по сравнению со 2 группой со статистически значимым различием ( $p=0,048$ ). Остальные характеристики

Таблица 1

Table 1

## Характеристика групп детей при рождении

Characteristics of groups of children at birth

Показатели Indicators	1 группа (n=35) Group 1			2 группа (n=35) Group 2			Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney U-test  р
	Me [25-75]	Min	Max	Me [25-75]	Min	Max	
Гестационный возраст, нед. Hestational age, weeks	30 [26.8-32.8]	24.0	36.5	31 [29.2-33.0]	26.0	34.4	0.106
Масса тела, г Body mass, g	1150 [850-1688]	640	2550	1400 [999-1970]	600	2450	0.048*
Рост, см Height, cm	38 [34-42]	29	49	41 [35-43]	30	49	0.091
Окружность головы, см Head circumference, cm	28 [25-31]	21	35	29 [27-31]	23	39	0.182
Окружность груди, см Chest circumference, cm	24 [23-27]	20	34	26 [25-30]	20	32	0.052
Оценка по шкале Апгар к концу 1 минуты, балл Apgar score 1 min, points	5 [4-7]	1	8	6 [3-6]	1	8	0.789
Оценка по шкале Апгар к концу 5 минуты, балл Apgar score 5 min, points	6 [5-7]	2	8	7 [6-7]	3	8	0.100

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p&lt;0,05).

Note: \* – differences in indicators are statistically significant (p&lt;0.05).

(рост, окружность головы, окружность груди), а также гестационный возраст при рождении статистически значимых различий не имели. Распределение по половому признаку оказалось статистически незначимым: в первой группе было 18 мальчиков (51,4%), во второй группе 19 мальчиков (54,3%),  $p = 0,811$ .

Данные оценки по шкале Апгар при рождении на первой и пятой минуте жизни статистически значимых различий между группами не имели. При анализе данных кислотно-щелочного баланса (табл. 2) в первые сутки жизни у всех исследуемых детей в обеих группах отмечался смешанный декомпенсированный ацидоз. Лактат был значимо выше среди новорожденных первой группы ( $p=0,041$ ). Остальные данные кислотно-щелочного баланса значимо не отличались между двумя исследуемыми группами. Данные изменения связаны со следующими особенностями: показатель pH яв-

ляется интегральным и складывается из двух компонентов. Шкала pH является логарифмической, и ступенчатое изменение при ацидозе представляет гораздо большее изменение ионов водорода, чем равное пошаговое изменение при нормальных значениях pH. Дефицит оснований не является измеряемым показателем, а рассчитывается газоанализатором крови по значениям pH,  $\text{pCO}_2$  и концентрации гемоглобина. Несмотря на то, что хроническая фетоплацентарная недостаточность как в первой, так и во второй группе, преобладала в субкомпенсированной форме (без значимых различий  $p=1,000$ ), полученные нами данные о значимых изменениях лактата могут свидетельствовать о более длительном внутриутробном страдании у новорожденных первой группы, поскольку лактат является истинным показателем кислотно-основного состояния в отличие от таких показателей, как pH, BE.

Таблица 2

Table 2

## Лабораторные показатели у новорожденных в первые сутки жизни

Laboratory parameters in newborns on the first day of life

Показатель Indicator	1 группа (n=35) Group 1	2 группа (n=35) Group 2	p
<b>Показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС)</b>			
Acid-base balance			
рН	7.25 [7.13-7.29]	7.24 [7.15-7.28]	0.888
pCO <sub>2</sub> , mmHg	53 [44.0-65.5]	50.5 [34.5-50.5]	0.862
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л (mmol/L)	22.8 [20.5-24.7]	23.4 [20.7-25.4]	0.507
BE, ммоль/л (mmol/L)	-6.0 [-7.4 - (-2.9)]	-4.1 [-6.8 - (-1.0)]	0.080
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	3.95 [2.7-5.1]	2.9 [2.1-4.2]	0.041*
<b>Показатели гемостаза</b>			
Haemostasis			
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	1.64[1.06-2.49]	2.56[2.04-3.17]	0.002*
AЧТВ, с PTT, s	43.5[27.5-57.0]	36.1[29.1-38.8]	0.072
MНО INR	1.40-[1.15-1.70]	1.15[1.09-1.30]	0.047*
Tr	216[174-259]	244[176-275]	0.347
<b>Биохимические показатели</b>			
Biochemical indicators			
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	3.7 [2.1-5.0]	2.9 [2.4-4.2]	0.314
Альбумин, г/л Albumin, g/L	26.2 [24.1-28.8]	30.6 [27.2-32.2]	0.001*
Общий белок, г/л Protein, g/L	36.2 [32.1-40.0]	40.9 [37.5-43.3]	0.007*
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	136.5 [134.2-139.0]	137 [132.0-141.0]	0.710
СРБ, ммоль/мл C-reactive protein, mmol/L	1.5 [0.4-3.1]	0.8 [0.3-2.4]	0.330

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p&lt;0,05).

Note: \* – differences in indicators are statistically significant (p&lt;0,05).

Анамнестические данные по течению беременности представлены в таблице 3. Никотинозависимость матерей регистрировалась в обеих группах, без статистически значимых различий. Однако при оценке анамнеза оказалось, что в первой группе 73,3% женщин (11 человек) курили на протяжении 10 лет более чем по одной пачке сигарет в день, 26,6% (4 человека) более 10 лет – по пачке сигарет в день. Во 2 группе стаж табакокурения не превысил 5 лет у 83,3% (10 человек), от 5 до 10 лет – у 16,7% (2 человека), при этом женщины выкуривали в среднем 1/2 пачки в день. Таким образом, тяжесть никотинозависимости среди женщин первой группы преобладала. Помимо активного курения женщины подвергались пассивному курению в обеих группах, без статистически значимой

разницы (22,8% – 8 случаев в первой группе и 20,0% – 7 случаев во второй группе).

Матери детей в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту (1 группа: 31 год [27-35]; min 18, max 40; 2 группа: 30 лет [23-27]; min 16, max 43, p=0,079). Возраст женщин более 35 лет не имел статистически значимых различий в исследуемых группах. При оценке веса установлено, что женщины первой группы имели значительно меньший вес в начале беременности, чем женщины во второй группе (1 группа: 57,0 кг [50,0-65,0]; min 41,6, max 87,0; 2 группа: 67,2 [56,0-75,0]; min 46,0 кг, max 90,0, p=0,010). При оценке влияния недостаточной массы тела у женщин (ИМТ менее 18,5) дефицит массы тела встречался чаще в первой группе (28,6% случаев среди женщин первой группы и 5,7% среди

женщин второй группы,  $\chi^2 = 6,437$ ,  $p=0,011$ ), что свидетельствует о дисбалансе питания среди женщин первой группы. Было выявлено, что более низкий вес матерей коррелирует с более низким весом детей при рождении среди иссле-

дуемой группы новорожденных, у которых развились ВЖК.

При сравнении соматического анамнеза матерей статистически значимых различий между двумя группами выявлено не было.

Таблица 3

Table 3

## Данные анамнеза матерей в исследуемых группах

Anamnesis data of mothers in the studied groups

Показатель Indicator	1 группа (n=35) Group 1	2 группа (n=35) Group 2	P	OШ OR	ДИ CI
Курение матери, абс (%) Mother smoking, abs (%)	15 (42.9)	12 (34.3)	0.461	1.4	0.547-3.781
Возраст более 35 лет, абс (%) Age >35 y.o., abs (%)	10 (28.6)	14 (40.0)	0.314	0.6	0.221-1.627
ДМТ, абс (%) BWD, abs (%)	10 (28.6)	2 (5.7)	0.011*	6.6	1.326-32.843
ХАГ, абс (%) CAH, abs (%)	5 (14.3)	8 (22.9)	0.539	0.6	1.164-1.929
Хронический пиелонефрит, абс (%) Chronic pyelonephritis, abs (%)	7 (20.0)	6 (17.1)	1.000	1.2	0.361-4.043
СД, абс (%) DM, abs (%)	1 (2.9)	0	0	0	0
Преэклампсия, абс (%) Preeclampsy, abs (%)	13 (37.1)	5 (14.3)	0.029*	3.5	1.102-11.411
ХФПН, абс (%) CFPI, abs (%)	9 (25.7%)	8 (22.9%)	1.000	1.2	0.391-3.489
Угроза прерывания, абс (%) Threat of termination, abs (%)	9 (25.7)	9 (25.7)	1.000	1.0	0.342-2.921
ИЦН, абс (%) ICI, abs (%)	10 (28.6)	7 (20.0)	0.403	0.6	0.207-1.889
Патологическое течение родов, абс (%) Pathological course of labor, abs (%)	14 (40.0)	6 (17.1)	0.034*	3.2	1.063-9.768
ПОНРП тяжелой степени, абс (%) Severe PDNLP, abs (%)	8 (22.9)	1 (2.9)	0.032*	10.0	1.186-85.570
Хориоамнионит, абс (%) Chorioamnionitis, abs (%)	3 (8.6)	0	0.239	0	0
Эндометрит, абс (%) Endometritis, abs (%)	15 (42.9)	12 (34.3)	0.461	1.4	0.547-3.781
Цервицит, абс (%) Cervicitis, , abs (%)	11 (31.4)	8 (22.9)	0.420	1.5	0.534-4.482
ЗППП, абс (%) STDs, abs (%)	8 (22.9)	4 (11.4)	0.341	2.3	0.622-8.480

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). ДМТ – дефицит массы тела; ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем.

Note: \* – differences in indicators are statistically significant ( $p<0.05$ ). BWD – body weight deficiency; CAH – chronic arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; CFPI – chronic fetoplacental insufficiency; ICI – isthmic-cervical insufficiency; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; STDs – sexually transmitted diseases.

Был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза и течения беременности матерей. Статистически значимо чаще у матерей детей из первой группы встречалась преэклампсия тяжелой степени (в 13 случаях (37,1%), тогда как во второй группе в 5 случаях (14,3%) ( $\chi^2=4,786$   $p=0,029$ ; ОШ 3,546 95% ДИ 1,102-11,411). Прогрессирующая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) тяжелой степени у матерей, дети которых имели ВЖК, развивалась в 8 раз чаще (у 22,9% – 8 случаев) по сравнению со второй группой (2,9% – один случай), различия оказались статистически значимыми ( $p=0,032$ ). Обращает на себя внимание, что ПОНРП чаще развивалась у женщин с ДМТ, а также у курильщиц со стажем более 10 лет. Тяжелая ПОНРП повышала шанс возникновения ВЖК в 10,074 раза 95% ДИ [1,186-85,570].

ВЖК развивалось статистически значимо чаще ( $\chi^2=4,480$   $p=0,034$ ) при патологическом характере родов через естественные родовые пути – в 14 случаях (40,0%), чем при экстренном кесаревом сечении – 6 случаев (17,1%). Роды в первой группе носили характер затяжных (продолжительностью более 18 часов) в 9 случаях, длительный безводный промежуток отмечался в 5 случаях (более 18 часов). Тогда как во второй группе отмечался длительный безводный промежуток в 2 случаях, а затяжных родов не было зарегистрировано. Также в нашем исследовании было установлено, что среди женщин, у которых началась родовая деятельность и отмечался длительный безводный промежуток, при проведении оперативного родоразрешения ВЖК у новорожденных детей встречалось реже (в первой группе – 5 случаев новорожденных с последующим развитием ВЖК (14,3%), во второй группе – 11 случаев новорожденных без ВЖК (31,4%)). Таким образом, аномальные по продолжительности самопроизвольные роды и длительный безводный промежуток повышают шанс развития ВЖК в 3,222 раза, 95% ДИ [1,063-9,768]. Среди остальных патологических состояний течения беременности статистически значимых отличий не отмечалось.

Распределение по степени тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния детей из 1 группы представлено следующим образом: у 14 новорожденных регистрировались ВЖК I степени (40,0%), у 17 детей – ВЖК II степени (48,6%) и у 4 младенцев (11,4%) – ВЖК III степени тяжести. Одностороннее ВЖК встречалось в 15 случаях (42,9%), двухстороннее ВЖК – в 20 случаях (57,1%). У большинства детей (27 человек – 77,1%) ВЖК I-II степени было выявлено в первые 3 суток жизни. Прогрессирование степени кровоиз-

линия в динамике отмечалось у 8 новорожденных (22,8%). Все случаи прогрессирования ВЖК до III степени были верифицированы на 4-5 сутки жизни.

Данные сопутствующих заболеваний и состояний исследуемых новорожденных представлены в таблице 4. Геморрагический синдром, сопутствующий внутрижелудочковым кровоизлияниям, среди младенцев 1 группы выявлялся в 28,6% (10 детей), в то время как во второй группе в 8,6% случаев (3 детей). При сравнении с новорожденными 2 группы различия оказались статистически значимыми ( $\chi^2=4,629$   $p=0,031$ ). Сопутствующий геморрагический синдром повышал шанс реализации ВЖК в 4,3 раза 95% ДИ [1,060-17,168]. Распределение по локализации кровотечений среди детей первой группы следующее: у 50,0% (5 детей) в первые сутки жизни отмечались сочетанные кровотечения: у 2 детей легочное и желудочно-кишечное кровотечение, у 3 детей легочное кровотечение в сочетании с кровоизлиянием в кожу. У 20,0% (2 ребенка) развились легочные кровотечения, кровоизлияния в кожу составили также 20,0% (2 ребенка), и у 10,0% (1 ребенок) был выставлен диагноз диссеминированного сосудистого свертывания. Во второй группе в 10,0% случаев (1 ребенок) было зарегистрировано желудочно-кишечное кровотечение, в 20,0% (2 ребенка) – кровоизлияние в кожу. Исследование коагулограммы проводилось детям с целью определения нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. В таблице 4 представлены показатели коагулограммы среди детей с ВЖК с наличием геморрагического синдрома и без него. В первой группе показатели фибриногена были значимо ниже, а показатели МНО выше по сравнению с новорожденными второй группы ( $p=0,002$ ;  $p=0,047$  соответственно). Удлинение АЧТВ и выраженная тромбоцитопения отмечались в первой группе, однако без статистически значимых различий в сравнении со второй. Полученные данные свидетельствуют о гипокоагуляционном состоянии гемостаза у новорожденных первой группы, приводящем значимо чаще к развитию геморрагического синдрома. Помимо изменений показателей коагулограммы у детей из первой группы отмечался белковый дефицит, зарегистрированный по данным показателей биохимического анализа крови (таблица 4). Снижение уровня альбумина и общего белка у младенцев первой группы ( $p=0,001$  и  $p=0,007$  соответственно) приводит к дефициту факторов свертывания крови, что и регистрируется в коагулограмме, а также возрастанию частоты геморрагического синдрома.

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, диагностиро-

ванный при проведении ЭхоКГ у новорожденных 1 группы, встречался значимо чаще в сравнении с детьми 2 группы ( $\chi^2 = 4,786$   $p=0,029$ ). ЭхоКГ проводилась всем исследуемым детям на 1-5 сутки жизни. Было установлено, что ГЗФАП повышает шанс развития ВЖК в 3,5 раза 95% ДИ [1,102-11,411]. При этом было установлено, что у детей с ГЗФАП из второй группы чаще применялись высокопоточные методы вентиляции СРАР (continuous positive airway pressure) (80% – 4 ребенка), тогда как в первой группе преобладали традиционные методы вентиляции – ИВЛ (77% – 10 детей). Эти данные говорят о том, что более высокий уровень лактата среди детей первой группы с ГЗФАП требовал проведения инвазивной вентиляции, а дети из второй группы с ГЗФАП получали менее инвазивную – высокопоточную респираторную поддержку, что приводило к более быстрому закрытию ФАП и снижало риск реализации ВЖК.

Среди развития инфекционных вирусных заболеваний между двумя группами статистически значимых различий не выявлено. Гемо-

динамические нарушения (шок, артериальная гипотензия), потребовавшие применения кардиотонических и вазопрессорных препаратов, чаще выявлялись у детей 1 группы, однако без статистически значимых различий.

Медианы лабораторных показателей у новорожденных, определенные в первые сутки жизни, представлены в таблице 2. При сравнении уровня глюкозы крови, уровня натрия, уровня СРБ значимых различий не выявлено.

По результатам полученных статистических данных была построена диагностическая модель при помощи метода бинарной логистической регрессии. Диагностическая значимость данной прогностической модели, описывающей изменения вероятности развития ВЖК в зависимости от наличия в анамнезе матери ДМТ, преэклампсии тяжелой степени, прогрессирующей ПОНРП, патологических самопроизвольных родов, а также в клинической картине новорожденных наличие геморрагического синдрома, ГЗФАП, являлась статистически значимой.

Таблица 4

Table 4

**Сопутствующие патологии среди новорожденных в исследуемых группах**  
**Concomitant pathologies among newborns in the study groups**

Показатель Indicator	1 группа (n=35) Group 1	2 группа (n=35) Group 2	P	OIII OR	ДИ CI
Пневмоторакс, абс (%) Pneumothorax, abs (%)	4 (11.4)	0	0.114	0	0
Шок, абс (%) Shock, abs (%)	9 (25.7)	3 (8.6)	0.113	3.7	0.906-15.054
Легочная гипертензия, абс (%) Pulmonary hypertension, abs (%)	10 (28.6)	4 (11.4)	0.073	3.1	0.867-11.079
ГЗФАП (> 1,5 мм), абс (%) HSFAD (>1.5 mm), abs (%)	13 (37.1)	5 (14.3)	0.029*	3.5	1.102-11.411
Геморрагический синдром, абс (%) Haemorrhagic syndrome, abs (%)	10 (28.6)	3 (8.6)	0.031*	4.3	1.060-17.168
Инфекционные заболевания (ВУИ), абс (%) Infectious diseases (IUI), abs (%)	9 (25.7)	5 (14.3)	0.370	2.1	0.618-6.985
Потребность в инвазивной легочной вентиляции (ИВЛ/ВЧИВЛ), абс (%) Need for invasive pulmonary ventilation (ALV/HFAVL), abs (%)	28 (80.0)	25 (71.4)	0.403	1.6	0.529-4.837
Потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии, абс (%) Need for cardiotonic and vasopressor therapy, abs (%)	15 (42.9)	9 (25.7)	0.131	2.2	0.788-5.957

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток; ВУИ – внутриутробные инфекции; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВЧИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких.

Note: \* – differences in indicators are statistically significant ( $p<0.05$ ). HSFAD – hemodynamically significant functioning arterial duct; IUI – intrauterine infections; AVL – artificial ventilation of the lungs; HFAVL – high-frequency artificial lung ventilation.

Логит регрессионная модель имеет вид:  
 $Y=1/(1+2,72^{\wedge}(-2,689+(2,570^{\wedge}6,437 \text{ ДМТ матери})+(2,203^{\wedge}4,786 \text{ тяжелая преэклампсия})+(2,993^{\wedge}6,248 \text{ ПОНРП})+(2,077^{\wedge}4,48 \text{ аномальные самопроизвольные роды})+(3,114^{\wedge}4,629 \text{ геморрагический синдром})+(1,145^{\wedge}4,785 \text{ ГЗФАП}))$ ,  
 $\chi^2=3,408 ; df=6 ; p=0,756$ . Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Нэйджелкерка), модель учитывала 80,0% факторов, определяющих развитие ВЖК.

Внутрижелудочковое кровоизлияние – это заболевание, которое в большей степени характерно для недоношенных детей. Чем меньше срок гестации новорожденного, тем чаще возникает и более тяжело протекает это патологическое состояние [10]. Большинство случаев не травматического ВЖК происходит в течение первой недели жизни. Важно отметить, что внутрижелудочковое кровоизлияние может прогрессировать и его степень может меняться с течением времени. [11]. В нашем исследовании в 77,1% случаев ВЖК было выявлено в первые 3 суток жизни у новорожденных детей. Все случаи прогрессирования ВЖК в динамике, которые составили 22,8%, регистрировались в течение первых 4-5 суток жизни.

Причины возникновения ВЖК полигенетичны. Множественные факторы риска развития ВЖК уже выявлены, и продолжают выявляться, что очень важно для профилактики развития этой патологии [12]. Исследования, проведенные как в зарубежных странах, так и в нашей стране, показывают, что низкий вес при рождении является одним из факторов риска ВЖК. Помимо этого низкий вес при рождении влиял на частоту случаев летальных исходов у детей с ВЖК [13-14]. В нашем исследовании установлено, что низкий вес новорожденных значимо чаще встречался среди младенцев, у которых было выявлено ВЖК ( $p=0,048$ ), и у матерей детей первой группы значимо чаще регистрировался дефицит массы тела ( $p=0,011$ ). Низкий вес матери приводил к белковому дефициту у новорожденных, что отражалось в виде статистически значимой гипопротеинемии и гипоальбуминемии в биохимических показателях новорожденных первой группы ( $p=0,001$  и  $p=0,007$  соответственно).

Среди материнских факторов риска преобладают тяжелая преэклампсия, ПОНРП. Так, согласно исследованию американских ученых была выявлена связь между отслойкой плаценты у матерей и повышением частоты встречаемости ВЖК у их новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении. При развитии отслойки плаценты запускается патологическая реакция в системе свертывания крови, что ведет к сосудистым нарушениям, а также

к перераспределению мозгового кровотока у плода. Помимо этого отслойка плаценты приводит к ухудшению фетоплацентарной перфузии, что приводит к гипоксии, ацидемии и, как следствие, повышает риск развития ВЖК [15]. Тяжелая преэклампсия была связана с увеличением частоты ВЖК по данным российских авторов: так у младенцев, рожденных от матерей с умеренной преэклампсией, ВЖК встречалось в 19,1% случаев, тогда как с тяжелой преэклампсией в 45,3% [16]. Эти данные согласуются с нашим исследованием, а именно развитие ПОНРП, а также преэклампсия тяжелой степени у матерей во время беременности являются факторами риска возникновения ВЖК у младенцев ( $p=0,032$  и  $p=0,029$  соответственно). Стоит отметить, что у детей из первой группы в нашем исследовании отмечался более высокий уровень лактата в первые сутки жизни ( $p=0,041$ ), что свидетельствовало о более длительном течении внутриутробной гипоксии.

Влияние способа родоразрешения на возникновение ВЖК остается спорным на сегодняшний день. Однако многие авторы склоняются к тому, что оперативное родоразрешение снижает риск развития ВЖК. Увеличение интракраниального венозного давления является фактором риска ВЖК. Известно, что причиной повышения венозного давления могут выступать схватки и вагинальные роды. В исследовании одних авторов есть сведения о влиянии вагинальных родов на более высокую встречаемость ВЖК у недоношенных новорожденных. Это может быть связано с резкими колебаниями сосудистого давления, когда при прохождении головки плода через родовые пути давление, действующее на кости черепа, приводит к повышению внутричерепного венозного давления, а после рождения головки сразу же снижается, что может приводить к разрывам сосудов зародышевого матрикса и возникновению ВЖК. Другие авторы пришли к выводу о снижении частоты встречаемости ВЖК при родоразрешении недоношенных новорожденных при помощи операции кесарево сечение [17-18]. В результате нашего исследования, была установлена связь повышения случаев выявления ВЖК у детей, рожденных через естественные родовые пути, при развитии аномальной родовой деятельности – затяжном характере родов, а также при длительном безводном промежутке ( $p=0,034$ ), по сравнению с оперативным родоразрешением при аналогичных отклонениях.

При оценке сопутствующих патологий у глубоконедоношенных новорожденных геморрагический синдром приводит к развитию ВЖК тяжелой степени, к таким выводам приходят российские исследователи в своих работах.

Более обширные ВЖК выявлялись в первую неделю жизни у недоношенных младенцев, у которых одновременно с кровоизлияниями в желудочки мозга регистрировались легочныe и желудочно-кишечные кровотечения. На прогрессию степени ВЖК влияли снижение уровня фибриногена, протромбина по Квику и повышение МНО по данным лабораторных методов обследования. [19]. В нашем исследовании было установлено, что геморрагический синдром, а именно сочетанные с внутрижелудочковыми кровотечениями других локализаций (легочные, желудочно-кишечные, кровоизлияния в кожу), при выявленных признаках гипокоагуляции, таких как значимое снижение уровня фибриногена и повышение уровня МНО по данным коагулограммы, статистически значимо повышали риск реализации ВЖК ( $p=0,031$ ). У детей с геморрагическим синдромом помимо признаков гипокоагуляции в коагулограмме, выявлялись статистически значимые лабораторные признаки дефицита белка (снижение общего белка и альбумина). Таким образом, в нашем исследовании было показано влияние гипопротеинемии и гипоальбуминемии на частоту развития как геморрагического синдрома, так и ВЖК.

Проводилось множество исследований, в которых была установлена связь между наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока и внутрижелудочковым кровоизлиянием у недоношенных новорожденных. Механизм патологического воздействия на сосуды головного мозга заключается в возникновении высокой постнагрузки, которая в свою очередь приводит к компенсаторному увеличению преднагрузки как на левый, так и на правый желудочки сердца, в дальнейшем повышаются центральное венозное давление и внутричерепное венозное давление. Вследствие данных изменений происходит внутрижелудочковое кровоизлияние. Исследователи подтверждают в своих работах данные о том, что раннее лечение, направленное на закрытие ФАП, снижает не только тяжесть внутрижелудочковых кровоизлияний, но и в целом снижает риск их развития у недоношенных детей [20-21]. По данным нашего исследования, ГЗФАП статистически значимо чаще регистрировался среди детей первой группы ( $p=0,029$ ), повышая риск реализации ВЖК у новорожденных. Характерной особенностью нашего исследования стало то, что у детей с ГЗФАП из первой группы чаще проводились традиционные инвазивные методы респираторной поддержки, в то время как среди новорожденных второй группы с ГЗФАП чаще применялись неинвазивные высокопоточные методы вентиляции легких, которые

приводили к более быстрому закрытию ФАП, и, как следствие, у этих детей данная патология не приводила к развитию ВЖК.

Данное исследование носит ряд ограничений. Исследование было проведено на базе одного перинатального центра, а исследуемые группы были относительно небольшими, что могло повлиять на полученные результаты. Тем не менее полученные данные могут внести важный вклад в разработку эффективных и безопасных профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, которые позволяют улучшить прогноз и исходы у недоношенных новорожденных.

Таким образом, по результатам нашего исследования определены факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных, к которым относятся ДМТ у матерей, прогрессирующая ПОНРП, тяжелая преэклампсия у матерей в анамнезе, аномальные самопроизвольные роды (затяжные) с длительным безводным промежутком, сопутствующий геморрагический синдром (легочные, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в кожу), наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока на фоне проведения инвазивной респираторной поддержки. Также на частоту развития ВЖК влиял более низкий вес у матерей и у новорожденных, приводящий к белковому дефициту, проявляющемуся в виде гипопротеинемии и гипоальбуминемии. Учитывая то, что ВЖК представляет важную проблему в неонатологии, требуется дальнейшая разработка эффективных профилактических мероприятий, основанных на оценке факторов риска развития данного заболевания.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (Протокол № 128 от 14.11.2023 г.), от каждого пациента получено письменное информированное согласие.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Гладких Е.С. – разработка концепции и дизайна исследования, организация сбора данных и статистическая обработка материала, подготовка текста; Щербак В.А. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи; Попова Н.Г. – анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста статьи, про-

верка критически важного интеллектуального содержания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cerisola A., Baltar F., Ferrán C., Turcatti E. Mecanismos de lesión cerebral en niños prematuros. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(3):10–14 [Cerisola A., Baltar F., Ferrán C., Turcatti E. Mechanisms of brain injury of the premature baby. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(3):10–14 (in Span.)]
2. Cormack B.E., Harding J.E., Miller S.P., Bloomfield F.H. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2029. DOI: 10.3390/nu11092029.
3. Ballabh P., de Vries L.S. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(4):199–214. DOI: 10.1038/s41582-020-00447-8.
4. Dohare P., Kidwai A., Kaur J., Singla P., Krishna S., Klebe D., Zhang X., Hevner R., Ballabh P. GSK3β Inhibition Restores Impaired Neurogenesis in Preterm Neonates With Intraventricular Hemorrhage. *Cereb Cortex*. 2019;29(8):3482–3495. DOI: 10.1093/cercor/bhy217.
5. Cheng B., Ballabh P. Recovery of the brain after intraventricular hemorrhage. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(1):101224. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101224.
6. Sharma D.R., Agyemang A., Ballabh P. Cerebral gray matter injuries in infants with intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2022;46(5):151595. DOI: 10.1016/j.semperi.2022.151595.
7. Klebe D., McBride D., Krafft P.R., Flores J.J., Tang J., Zhang J.H. Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways. *J Neurosci Res*. 2020;98(1):105–120. DOI: 10.1002/jnr.24394.
8. Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного: Проект федеральных клинических рекомендаций. Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН). Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+). Москва; 2023:70. [*Intraventricular non-traumatic hemorrhage in the fetus and newborn: Draft federal clinical guidelines*. The Russian Society of Neonatologists is an all-Russian public organization for the Promotion of neonatology. The Russian Association of Perinatal Medicine Specialists (RASM). Association of Specialists in the Field of Perinatal Medicine, assistance to Pregnant Women and Fetuses, Newborns and Children under 3 Years of Age (ASPM+). Moscow; 2023:70 (in Russ.).]
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1): 151–163 [Mudrov, V. A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;1:151–163 (in Russ.)]. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_151. EDN: OCWGOH.
10. Yeo K.T., Thomas R., Chow S.S., Bolisetty S., Haslam R., Tarnow-Mordi W., Lui K. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):145–150. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316664.
11. Maduray T., Mamdoor F., Masekela R. A retrospective study on the prevalence, severity and outcomes of intraventricular haemorrhage in infants with a low birth weight in a quaternary hospital in a low- to middle-income country. *South African Journal of Child Health*. 2019;13(2):56–62. DOI: 10.7196/SAJCH.2019.v13i2.1529.
12. Leijser L.M., de Vries L.S. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:173–199. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
13. Кочерова В.В., Попова Н.Г., Щербак В.А. Причины развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорождённых и особенности их ранних исходов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):179–187 [Kocherova V.V., Popova N.G., Shherbak V.A. The causes of intraventricular hemorrhages in deeply premature newborns and the features of their early outcomes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):179-187 (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2024-9.3.18. EDN: RZDUQV.
14. Akuamoah-Boateng G., Moon T.D., Amorim G., Bandini R., Ballot D. Intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants in a South African cohort: a retrospective study of trends & short-term outcomes. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):138. DOI: 10.1186/s12887-025-05426-w.
15. Farghaly M.A.A., Aziz H.F., Puthuraya S., Abdalla A., Aly H., Mohamed M.A. Placental abruption and risk for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: the United States national inpatient database. *J Perinatol*. 2024;44(10):1504–1508. DOI: 10.1038/s41372-024-02017-y.
16. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Шилова Н.А., Ананьева М.А. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2017;(3):19–23 [Harlamova N.V., Chasha T.V., Panova I.A., Rokotjanskaja E.A., Shilova N.A., Anan'eva M.A. The state of health of newborns born to mothers with hypertensive disorders during pregnancy. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2017;(3):19–23 (in Russ.)]. EDN: YLNMTX.
17. Gamaleldin I., Harding D., Siassakos D., Draycott T., Odd D. Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal

- delivery: a multi-centre retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):477–482. DOI: 10.1080/14767058.2017.1383980.
18. Costa S.T.B., Costa P., Graça A.M., Abrantes M. Portuguese National Registry of very low birth weight infants. Delivery Mode and Neurological Complications in Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2024;41(9):1238–1244. DOI: 10.1055/a-1815-1842.
19. Киртбая А.Р., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Шарифутдинова Д.Р., Голубцова Ю.М., Суворова Д.Ю., Суворов И.А., Ушакова Л.В. и др. Коагуляционные факторы риска развития и прогрессии внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2024;12(3):31–39 [Kirtbaja A.R., Ionov O.V., Balashova E.N., Sharafutdinova D.R., Golubcova Ju.M., Suvorova D.Ju. et al. Coagulation risk factors for the development and progression of intraventricular hemorrhages in premature infants in the early neonatal period. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* 2024;12(3):31–39 (in Russ)]. DOI: 10.33029/2308-2402-2024-12-3-31-39. EDN: LDOYXL.
20. Khanafer-Larocque I., Soraisham A., Stritzke A., Al Awad E., Thomas S., Murthy P., Kamaluddeen M., Scott J.N., Mohammad K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2019;22(7):408. DOI: 10.3389/fped.2019.00408.
21. Huang W.H., Li D.M., Hsu C.T., Lin Y.H., Hsu Y.C., Wang T.M., Lin M.C. Decreased Incidence of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants Using Customized Circulatory Management to Evaluate the Hemodynamic Change of Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr.* 2021;30(9):711871. DOI: 10.3389/fped.2021.711871.

Поступила в редакцию 18.05.2025

Подписана в печать 25.10.2025

---

**Для цитирования:** Гладких Е.С., Щербак В.А., Попова Н.Г. Клинико-анамнестические факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных: результаты одноцентрового исследования. «Человек и его здоровье». 2025;28(3):4–15. DOI: 10.21626/vesnik/2025-3/01. EDN: EDCXPF .

## CLINICAL AND ANAMNESTIC RISK FACTORS FOR INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PREMATURE NEWBORNS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER STUDY

© Gladkikh E.S.<sup>1,2</sup>, Shcherbak V.A.<sup>1</sup>, Popova N.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy (CSMA)

39a, Gorky Str., Chita, Zabaykalsky Krai, 672000, Russian Federation

<sup>2</sup> Zabaykalsky Krai Regional Perinatal Centre (ZKRPC)

16, Kohanskiy Str., Chita, Zabaikalsky Krai, 672038, Russian Federation

Intraventricular hemorrhages (IVH) belong to the group of medical and social problems, as they remain one of the causes of mortality and disability among premature newborns. Identification of risk factors for the development of IVH is an urgent problem and is important in clinical medicine to help doctors conduct early intervention that can improve the survival and quality of life of children.

**Objective** – to determine the risk factors for the development of IVH in premature infants, based on the analysis of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory data.

**Materials and methods.** In the period from 2023 to 2024, a single-stage observational comparative study was conducted. Data on 70 premature newborns were analyzed. Statistical data processing was carried out using the software package "IBM SPSS Statistics Version 25.0", Microsoft Excel.

**Results.** The birth weight of children was significantly lower in group 1 ( $p=0.048$ ). Mothers of infants in the first group had body mass deficiency significantly more often in the 1st group ( $p=0.011$ ). An analysis of the obstetric and gynecological history showed that mothers of newborns from group 1 were significantly more likely to have: severe preeclampsia ( $p=0.029$ ); premature detachment of the normally located placenta ( $p=0.032$ ). IVH developed more frequently with the pathological nature of childbirth and a long anhydrous period ( $\chi^2=4.480$   $p=0.034$ ). Concomitant hemorrhagic syndrome accompanied by hypocoagulation in the coagulogram, as well as protein deficiency, according to biochemical blood analysis, was found in 28.6% of newborns in group 1, which increased the risk of developing IVH by 4,267 times, 95% CI [1,060-17,168].

**Conclusion.** The study identified risk factors for the development of IVH in premature newborns, which include body weight deficiency in women, progressive placental abruption, severe preeclampsia in mothers, prolonged spontaneous labor and prolonged anhydrous period, concomitant hemorrhagic syndrome (pulmonary, gastrointestinal bleeding, skin hemorrhages).

**Keywords:** premature newborns; intraventricular hemorrhages; risk factors; body weight deficiency; preeclampsia; placental abruption; hemorrhagic syndrome.

**Gladkikh Ekaterina S.** – Post-graduate student, CSMA, Chita, Russian Federation; Neonatologist, ZKRPC, Chita, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-4268-416X. E-mail: [ekaterina.gladkikh96@yandex.ru](mailto:ekaterina.gladkikh96@yandex.ru) (corresponding author)

**Shcherbak Vladimir A.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric of Postgraduate training, CSMA, Chita, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2032-7612. E-mail: [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru).

**Popova Nadezhda G.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric of Postgraduate training, CSMA, Chita, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5062-1644. E-mail: [popovaneo@mail.ru](mailto:popovaneo@mail.ru)

### COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (Protocol No. 128 dated 11/14/2023), and written informed consent was received from each patient.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

### SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Gladkikh E.S. – development of the research concept and design, organization of data collection and statistical processing of the material, preparation of the text; Shcherbak V.A. – research design development, data analysis and interpretation, scientific editing of the text of the article, approval of the final text of the article; Popova N.G. – data analysis and interpretation, scientific editing of the text of the article, verification of critical intellectual content.

Received 15.05.2025

Accepted 25.06.2025

**For citation:** Gladkikh E.S., Shcherbak V.A., Popova N.G. Clinical and anamnestic risk factors for intraventricular hemorrhage in premature newborns: results of a single-center study. *Humans and their health*. 2025;28(3):4–15. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/01. EDN: EDCXPF.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАННЕЙ ТКАНЕВОЙ РЕАКЦИИ НА ПОДКОЖНУЮ ИМПЛАНТАЦИЮ ШЕЛКА ПАУТИНЫ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Заманова Р.А., Файрушина А.И., Власова А.О., Гладких А.Н.

**Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)**

Россия, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

**Цель** – оценка ранней тканевой реакции на имплантацию различных видов паутины у мышей.

**Материалы и методы.** Пилотное исследование проводилось на 30 белых половозрелых самцах мышей линии BALB/c ( $20 \pm 5$  г), разделенных на 6 групп: интактные, ложнооперированные (контроль) и 4 группы с имплантацией паутины. Паутину собирали методом вытягивания или с каркасов. Имплантацию проводили под наркозом (золетил-ксилазин), материал размещали подкожно в межлопаточной области. Через 7 суток оценивали гистологическую картину (окраска гематоксилин-эозином) и морфометрию толщины воспалительного инфильтрата.

**Результаты.** При гистологическом исследовании тканей воспалительная реакция наблюдалась во всех экспериментальных группах и характеризовалась активностью полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоплазматоцитарным инфильтратом. К 7-му дню эксперимента гигантские клетки инородных тел и эпителиоидные клетки отсутствовали, что свидетельствовало об отсутствии гранулематозной реакции. Морфометрическая оценка толщины перифокальной зоны воспаления показала статистически значимое увеличение толщины инфильтрата в группах с шелком паутины *Chilobrachys dyscolus*, *Nargactira pulchripes* и *Nephila pilipes* по сравнению с контрольной группой. Однако различий между экспериментальными группами выявлено не было.

**Заключение.** Все изученные виды паутины вызывали острое воспаление с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами без гранулематоза. Статистически значимых различий в выраженности реакции между различными типами шелка выявлено не было.

**Ключевые слова:** шелк паутины; реакция на инородное тело; ранняя тканевая реакция.

**Заманова Розалия Артуровна** – мл. науч. сотрудник лаборатории биопринтеринга Института фундаментальной медицины, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0009-0003-2986-5251. E-mail: razamanova@bashgmu.ru (автор, ответственный за переписку).

**Файрушина Аделия Ильдаровна** – мл. науч. сотрудник лаборатории биопринтеринга Института фундаментальной медицины, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0009-0006-3082-941X. E-mail: adelia\_ildarovna@mail.ru

**Власова Ангелина Олеговна** – мл. науч. сотрудник лаборатории морфологии Института фундаментальной медицины, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0009-0002-1818-5077. E-mail: avvlasova@bashgmu.ru

**Гладких Александр Николаевич** – биолог лаборатории аддитивных технологий Института цифровой медицины, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0009-0007-0153-3561. E-mail: angladkikh@bashgmu.ru

Разработка материалов для регенеративной медицины с высокой прочностью, эластичностью, обладающих низкой токсичностью, биодеградацией является важнейшей задачей в области материаловедения. В этом контексте особый интерес представляет натуральный шелк паутины. Многочисленные исследования подтверждают, что белки шелка паутины – спидроины, особенно у представителей рода *Nephila*, обладают исключительными механическими характеристиками. Шелк демонстрирует уникальное сочетание высокой прочности и растяжимости, также известно, что он обладает удельной прочностью, которая значительно выше стали и кевлара [1-4]. Помимо механических преимуществ он способен служить направляющим субстратом для клеточной регенерации, включая пролиферацию стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека, шванновских клеток и нейронов человека [5-7]. Критически важным аспектом данного биоматериала является способность к биодеградации. Согласно исследованию Kornfeld et al. волокна паутины внутри нервного кондуита подвергаются деградации *in vivo* в течение 90 дней, которая сопровождается минимальным иммунным ответом с участи-

ем гигантских клеток [8]. Благодаря этому отсутствует риск развития хронического воспаления, реакций отторжения и формирования неврином, негативно влияющих на процесс регенерации нервных волокон [9, 10]. Данные преимущества делают шелк паутины одним из самых перспективных и привлекательных биоматериалов для применения в биомедицинской сфере.

Изучение реакции тканей на имплантируемый материал является важной задачей при применении различных природных биоматериалов и имплантатов. Имплантация любого биоматериала сопровождается травматическим воздействием на организм, что приводит к активации воспалительного ответа и процессов тромбообразования [11]. На сегодняшний день изучение реакции на инородное тело при имплантации остается актуальным [12]. Реакция организма на инородное тело развивается последовательно. В ответ на повреждение происходят адсорбция белков на поверхности имплантата, рекрутование макрофагов, образование гигантских клеток, активация фибробластов и фиброзная инкапсуляция инородного тела [13-17]. При этом реакция на имплантированные

материалы включает несколько этапов: первоначальное повреждение и контакт с кровью, острую воспалительную реакцию, а затем реакцию инородного тела, которая характеризуется хроническим воспалением, формированием грануляционной ткани и фиброзной инкапсуляцией [13]. Острая реакция характеризуется на гистологическом уровне наличием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов и обычно проходит в течение недели [13].

Следует отметить, что свойства шелка паутины семейства *Nephilidae* были хорошо изучены в условиях *in vivo*, тогда как данные по шелку семейства *Theraphosidae* остаются крайне ограниченными. Известно, что пауки данного семейства характеризуются простотой содержания, в том числе в лабораторных условиях, и значительной продолжительностью жизни (20-30 лет) [18]. Также экспериментальным путем нами было установлено, что сбор паутины у пауков семейства *Theraphosidae* доступнее (например, путем помещения особи в чистый контейнер), чем у пауков семейства *Nephilidae*. В связи с этим мы решили сравнить реакцию тканей на имплантацию шелка паутины видов семейств *Theraphosidae* и *Nephilidae* с целью выбора наиболее биосовместимого материала для дальнейших экспериментов.

Цель данной работы – оценка ранней тканевой реакции на имплантацию различных видов паутины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Животные.** Исследование проводилось на 30 белых половозрелых самцах мышей линии BALB/c ( $20\pm5$  г). Животные были получены из питомника лабораторных животных г. Пущино, Московская область. Во время эксперимента животные содержались в условиях лаборатории Природоподобных материалов Института фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета, в полипропиленовых клетках с мягким подстилкой из древесных опилок, по 4-5 особей в каждой. Обеспечивался постоянный доступ к воде и стандартному комбинированному корму для грызунов. В помещении поддерживались стандартные параметры температурного режима ( $22\pm2^{\circ}\text{C}$ ), относительной влажности, освещенности (световой режим 8.00–20.00) и уровня шума.

**Сбор шелка паутины.** Для сбора шелка были выбраны пауки видов: *Chilobrachys dyscolus*, *Harpactira pulchripes*, *Monocentropus balfouri* и *Nephila pilipes*. Первые три вида относятся к семейству *Theraphosidae* (пауки-птицееды) – эти

пауки не плетут ловчие сети, так как их паутинные железы плохо дифференцированы, в основном они используют свою паутину для выстилания нор [19].

*Chilobrachys dyscolus*, *Harpactira pulchripes* и *Monocentropus balfouri* были получены от частного поставщика из г. Москвы, данные виды успешно содержат и разводят в неволе на протяжении нескольких поколений. Взрослая самка *Nephila pilipes*, относящаяся к семейству *Nephilidae*, была привезена из Таиланда.

Во время эксперимента пауки содержались в условиях лаборатории Природоподобных материалов Института фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета. Пауки-птицееды жили в стеклянных террариумах объемом 10 литров, с проточной вентиляцией, по одной особи в террариуме. *Nephila pilipes* содержалась в садке из сетки. В качестве подстилки использовалась кокосовая крошка (измельченное волокно из межплодника орехов кокосовой пальмы). Для поддержания влажности в террариуме кокосовую крошку с периодичностью раз в неделю поливали водой. В помещении поддерживались стандартные параметры температурного режима ( $22\pm2^{\circ}\text{C}$ ), относительной влажности, освещенности (световой режим 8.00–20.00) и уровня шума. Пауки питались живыми имаго мраморного таракана (*Nauphoeta cinerea*) 3 раза в месяц.

Для сбора паутины птицеедов пауков на сутки пересаживали в отдельный чистый контейнер без кокосового субстрата. В контейнере располагались съемные пластиковые каркасы, которые пауки оплетали паутиной.

Шелк *Nephila pilipes* в основном собирали путем вытягивания. Паука усыпляли углекислым газом и укладывали брюшком вверх на пластину из пенопласта и фиксировали, прижимая конечности маленькими препаровальными иглами, не протыкая. Пинцетом захватывался кусочек паутины с прядильных бородавок. Шелк сматывали с помощью прядильного устройства, контролируя скорость вручную.

**Подкожная имплантация паутины.** В соответствии с рекомендациями стандарта ISO 10993-6:2016 [20] сроки оценки ранней тканевой реакции составляют от 7 до 14 суток, и в аналогичных исследованиях – от 7 дней [21-23]. В связи с тем, что наше исследование являлось pilotным, был выбран 7-дневный срок эксперимента. Мышей случайным образом разделили на 6 экспериментальных групп, различающихся типом имплантируемого материала, по 5 особей в каждой группе (табл. 1) [24-27]. Схематический дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

В асептических условиях животных наркотизировали золетил-ксилазиновым наркозом по следующей схеме: золетил 100 в дозе 0,3 мг в/м (10 мг/кг) («Virbac», Франция), ксиланит 0,8 мг в/м (5 мг/кг) (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов) из расчета на 100 г массы тела животного. Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители.

Материал был имплантирован подкожно в межлопаточную область. Диссекцией тупым способом с использованием бранши ножниц было сформировано подкожное ложе длиной около 1 см, в которое был введен имплантационный материал массой 0,5 мг (в количестве 50 волокон). Рана была послойно ушита рассасывающимся швовым материалом из полигликолевой кислоты 3-0 с применением атравматичной колючей иглы. После область хирургической раны так же обрабатывалась антисептическим средством. В послеоперационном периоде животные содержались в индивидуальных клетках со свободным доступом к пище и воде. Животные были выведены из эксперимента на 7-е сутки для последующей оценки воспалительной реакции. Эвтаназия в конце эксперимента выполнялась путем введения золетил-ксилазинового наркоза в дозировке, превыша-

ющей стандартную в два раза. Учет результатов проводился посредством микроскопической оценки степени заживления раны.

**Гистологическое исследование.** Кусочки ткани фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине. Затем была выполнена стандартная гистологическая обработка в изопропиловом спирте возрастающих концентраций, далее заключали в парафин (Биовитрум, РФ), изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином (Биовитрум, РФ). Стеклопрепараты были оцифрованы на сканирующем микроскопе Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия). Морфометрия была посчитана в программе CaseViewer (3DHISTECH Ltd., Венгрия). Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения признаков в статистической выборке определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Далее в расчетах применялись непараметрические методы. Для сравнений использовались критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Показатели выражали в виде медианы Me и межквартильного интервала 25%-75%, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Table 1

Группы экспериментальных животных  
Groups of experimental animals

Группа Group	Название групп Group's name	Количество мышей Number of mice
1	Интактные мыши Intact animals	5
2	Контрольная группа (ложнооперированные) Sham-operated animals	5
3	Паутина вида <i>Chilobrachys dyscolus</i> Spider silk of <i>Chilobrachys dyscolus</i>	5
4	Паутина вида <i>Harpactira pulchripes</i> Spider silk of <i>Harpactira pulchripes</i>	5
5	Паутина вида <i>Monocentropus balfouri</i> Spider silk of <i>Monocentropus balfouri</i>	5
6	Паутина вида <i>Nephila pilipes</i> Spider silk of <i>Nephila pilipes</i>	5

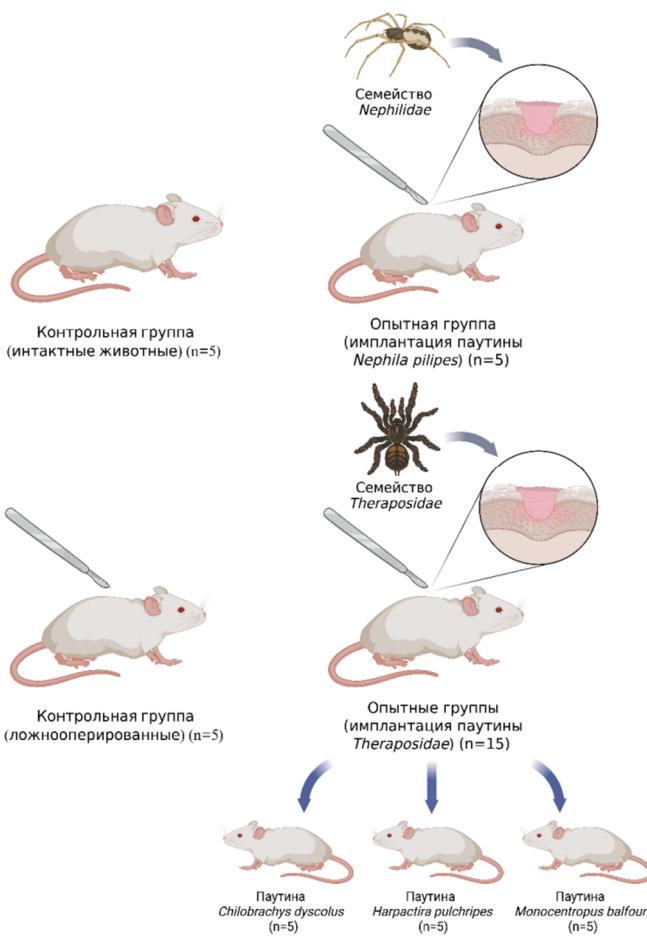


Рис. 1. Дизайн эксперимента. Иллюстрация создана с использованием онлайн-инструмента BioRender (<https://www.biorender.com/>).

Fig. 1. Design of experiment. Illustration created by free online tool BioRender (<https://www.biorender.com/>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проводилась морфологическая оценка реакции тканей на подкожную имплантацию натурального шелка паутины разных видов пауков с целью оценки ранней тканевой реакции. Оценка тканевой реакции является важным этапом подтверждения биосовместимости и безопасности биоматериала в соответствии с общепринятыми стандартами.

При микроскопической оценке во всех группах кроме интактной закономерно наблюдалась воспалительная реакция, представленная полиморфноядерной лейкоцитарной активностью и лимфоплазматарным инфильтратом (рис. 2). При этом на 7-е сутки эксперимента не визуализировались гигантские клетки инородных тел и отсутствовали эпителиоидные клетки, что свидетельствовало об отсутствии грануллематозного воспаления. При сравнительной микроскопической характеристике в группе контроля воспа-

лительная реакция была менее выражена, что может объясняться отсутствием инородного тела в виде паутины.

При детальном изучении было выявлено, что воспалительная активность формировалась вокруг нитей паутины, подвергая их фагоцитозу (рис. 3а-с). На микроскопическом уровне было выявлено, что внутри зоны воспалительной реакции у группы птицеедов вида *Chilobrachys dyscolus* происходило некротизирование участка с фагоцитированием паутины (рис. 3а). У некоторых мышей были отмечены некротические изменения с формированием тканевого дегрита. В группе с шелком *Nephila pilipes* и *Monocentropus balfouri* вокруг паутины наблюдалась воспалительная реакция, представленная в основном инфильтратом из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов без некротических изменений (рис. 3б, 3с).

Для морфометрической оценки перифокальной зоны воспаления на сканированных препаратах проводились 10 измерений толщины инфильтрата (рис. 4) от края области

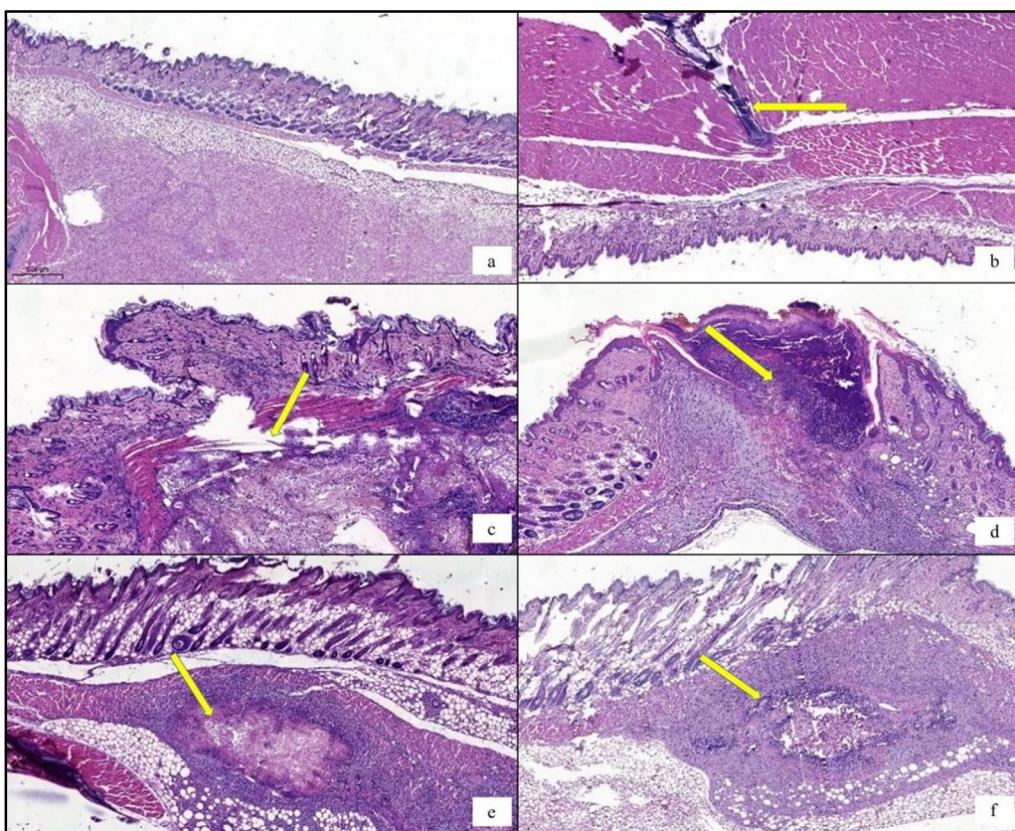


Рис. 2. Микрофотографии подкожной имплантации контрольных групп и различных видов паутины: а – интактные животные, б – ложнооперированные животные, с – *Chilobrachys dyscolus*, д – *Monocentropus balfouri*, е – *Harpactira pulchripes*, ф – *Nephila pilipes*, желтая стрелка – область густой перифокальной воспалительной активности. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. ×50.

Fig. 2. Microphotographs of subcutaneous implantation of various types of spider silk: a – intact animals, b – sham-operated animals, c – *Chilobrachys dyscolus*, d – *Monocentropus balfouri*, e – *Harpactira pulchripes*, f – *Nephila pilipes*, yellow arrow – area of dense perifocal inflammatory activity. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×50.

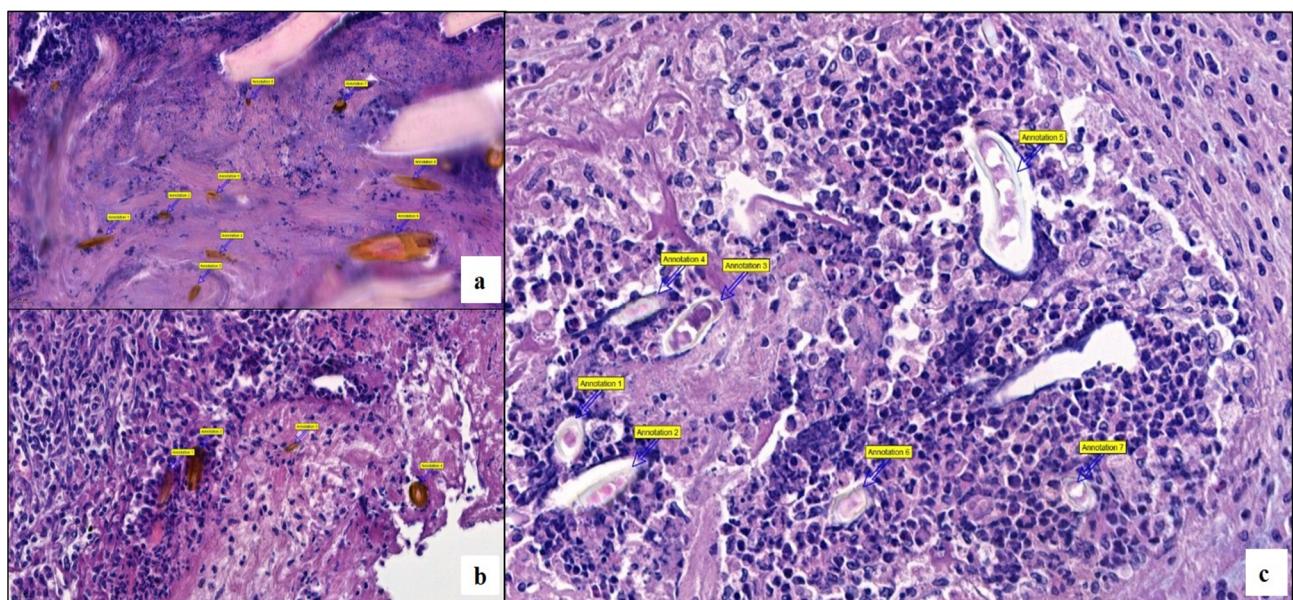


Рис. 3. Микрофотографии области имплантации с нитями паутины. Обозначения: а – *Chilobrachys dyscolus*, б – *Monocentropus balfouri*, в – *Nephila pilipes*, желтые метки – нити паутины. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

Fig. 3. Microphotographs of the implantation area with spider silk threads. Notations: a – *Chilobrachys dyscolus*, b – *Monocentropus balfouri*, c – *Nephila pilipes*, yellow marks – spider silk threads. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×400.

имплантации до зоны окончания инфильтрата (табл. 2). По сравнению с контрольной группой в группах с шелком паутины *Chilobrachys dyscolus*, *Harpactira pulchripes* и *Nephila pilipes* было выявлено увеличение толщины перифокального воспаления в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При этом между экспериментальными группами морфометрический анализ значимых различий не выявил.

Согласно уже имеющимся научным исследованиям на моделях *in vivo* была выявлена слабая или умеренная воспалительная реакция в ответ на имплантацию паучьего шелка рода *Nephila*. Ранее проведённые исследования демонстрируют противоречивые результаты, однако подтверждают способность шелка паутины взаимодействовать с тканями организма. В работе Vollrath et al. на модели свиней была выявлена выраженная воспалительная реакция в ответ на подкожную имплантацию натурального шелка *Nephila clavipes* и *Brachypelma* [28]. Также в исследовании Коор и соавт. наблюдалось формирование гранулемы при использовании композитного каркаса из шелка *Nephila edulis* и фибриновой трубки, но только на модели повреждения спинного мозга у крыс [29]. Полученные нами данные о ранних стадиях воспаления согласуются с описанной в данных исследованиях тенденцией к развитию воспалительного ответа на данный биоматериал.

В то же время, ряд исследований подтверждают регенеративный потенциал паучьего шелка. В работе Allmeling et al. было показано, что шванновские клетки человека, культивируемые на волокнах шелка рода *Nephila*, сохраняли жизнеспособность, активно пролиферировали и формировали продольные структуры, что подтверждает его перспективность для тканевой

инженерии [30]. Спустя несколько лет в исследовании *in vivo* та же группа авторов подтвердила эти данные, обнаружив регенерацию аксонов в трансплантах, состоящем из нижней полой вены и паучьего шелка [31]. Значительный вклад в изучение данного вопроса внесло исследование Radtke et al., в котором с помощью децеллюляризованного венозного трансплантата, заполненного волокнами шелка рода *Nephila*, удалось успешно восстановить 6-санитметровый дефект периферического нерва у овцы [32].

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о выраженной воспалительной реакции в ответ на имплантацию. Однако отсутствие гигантских и эпителиоидных клеток в наших образцах свидетельствует о преобладании острого воспаления без формирования гранулем. Обращает на себя внимание, что при имплантации шелка паутины вида *Nephila pilipes* формировалась типичная воспалительная реакция, характерная для ранних сроков имплантации, состоящая из полиморфоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов, тогда как при имплантации шелка паутины видов семейства *Theraphosidae* внутри воспалительной реакции происходило некротизирование участка с фагоцитированием паутины.

Данный эксперимент был проведен в качестве пилотного с целью оценки ранней тканевой реакции на имплантацию шелка паутины различных видов пауков для дальнейшего проведения долгосрочных исследований и выбора оптимального материала для применения в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

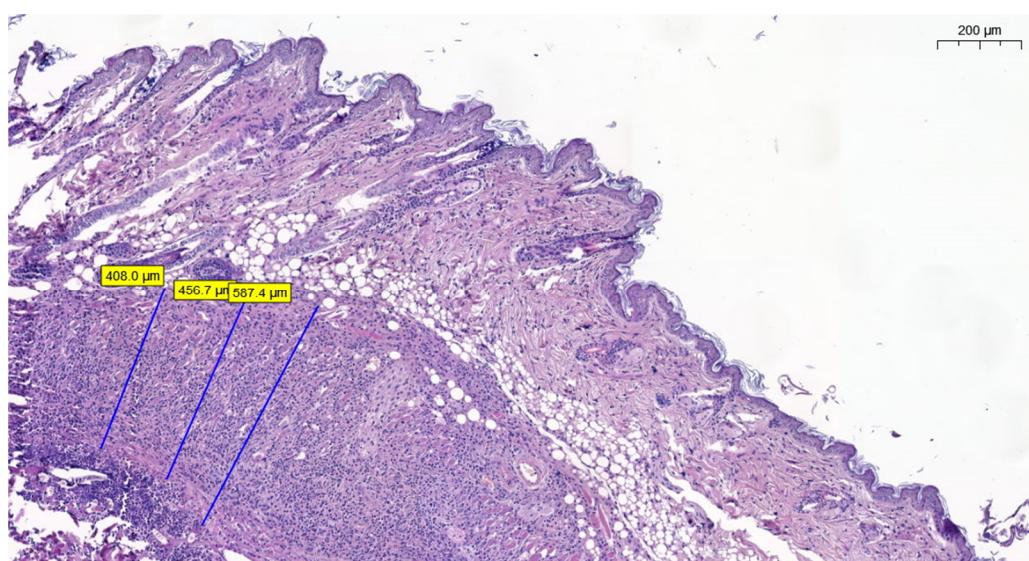


Рис. 4. Микрофотография области имплантации. Процесс измерения толщины воспалительного слоя. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 200$ .

Fig. 4. Microphotographs of the implantation area. The process of measuring the thickness of the inflammatory zone. Hematoxylin and eosin staining. Magnification  $\times 200$ .

Таблица 2

Table 2

## Сравнительная характеристика толщины воспалительной зоны около имплантата (Ме (25-75%))

Comparison of the thickness of the inflammatory zone around the implant (Me (25-75%))

Группы Groups	Ложно- оперированные Sham-operated animals	<i>Chilobrachys dyscolus</i>	<i>Monocentropus balfouri</i>	<i>Harpactira pulchripes</i>	<i>Nephila pilipes</i>	Н-критерий Краскела- Уоллиса Kruskal-Wallis H-test
Толщина воспалительного слоя, $\mu\text{m}$ Thickness of the in- flammatory zone, $\mu\text{m}$	380,25 (337,6-428,35)	495,05 (455,1-583,25)*	404,8 (276,35-491,3)	480,25 (437,6-528,35)*	498,7 (442-556,5)*	H=11,39 p=0,0225

Примечание: \* – достоверно различается при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни,  $p<0,05$ ).

Note: \* – significantly different when compared with the control group (Mann-Whitney U-test,  $p<0.05$ ).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Вся экспериментальная работа проводилась в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных в лабораторных условиях, Правилами проведения лабораторных доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, ГОСТ 50258-92) и приказом Минздравсоцразвития России № 708н (23.08.2010) «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований» (GLP). Проводимое научное исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ № 3 от 12.03.2025 г. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU) и Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Заманова Р.А. – разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, окончательное редактирование; Файрушина А.И. – анализ публикаций по теме, проведение подкожной имплантации паутины, наблюдение и уход за животными, окончательное редактирование; Власова А.О. – анализ морфологических данных, окончательное редактирование; Гладких А.Н. – наблюдение и уход за пауками, сбор паутины, окончательное редактирование.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем признательность заведующему лабораторией биопринтеринга БГМУ Пятницкой С.В. и заведующему лабораторией морфологии БГМУ Щеки-

ну В.С. за научное консультирование статьи; младшему научному сотруднику лаборатории морфологии БГМУ Терегуллову И.И. за пробоподготовку и оцифровывание стеклопрепаратов; ассистенту кафедры фармакологии БГМУ Корунас В.И. за проведение анестезиологического пособия.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gosline J.M., DeMont M.E., Denny M.W. The structure and properties of spider silk. *Endeavour*. 1986;10(1):37-43. DOI: 10.1016/0160-9327(86)90049-9.
2. Ko F.K., Wan L.Y. Engineering properties of spider silk. *Handbook of Properties of Textile and Technical Fibres*. 2018:185-220. DOI: 10.1016/b978-0-08-101272-7.00006-7.
3. Ko F.K., Kawabata S., Inoue M., Niwa M., Fossey S., Song J.W. Engineering Properties of Spider Silk. *MRS Proceedings*. 2001;702:U1.4.1. DOI: 10.1557/proc-702-u1.4.1.
4. Vollrath F., Knight D.P. Liquid crystalline spinning of spider silk. *Nature*. 2001;410(6828):541-548. DOI: 10.1038/35069000.
5. Kornfeld T., Vogt P., Bucan V., Peck C.-T., Reimers K., Radtke C. Characterization and schwann cell seeding of up to 15.0 cm long spider silk nerve conduits for reconstruction of peripheral nerve defects. *J Funct Biomater*. 2016;7(4):30. DOI: 10.3390/jfb7040030.
6. Resch A., Wolf S., Mann A., Weiss T., Stetco A.-L., Radtke C. Co-culturing human adipose derived stem cells and schwann cells on spider silk—a new approach as prerequisite for enhanced nerve regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):71. DOI: 10.3390/ijms20010071.
7. Roloff F., Strauss S., Vogt P.M., Bicker G., Radtke C. Spider silk as guiding biomaterial for human model neurons. *BioMed Res Int*. 2014;2014:906819. DOI: 10.1155/2014/906819.
8. Kornfeld T., Nessler J., Helmer C., Hannemann R., Waldmann K.H., Peck C.T., Hoffmann P., Brandes G., et al. Spider silk nerve graft promotes axonal regeneration on long distance nerve defect in a sheep model. *Biomaterials*. 2021;271:120692. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120692.

9. Vernadakis A.J., Koch H., Mackinnon S.E. Management of neuromas. *Clin Plast Surg.* 2003;30(2):247-268. DOI: 10.1016/S0094-1298(02)00104-9.
10. Lee M., Guyuron B. Postoperative Neuromas. *Nerves and Nerve Injuries.* 2015;2:99-112. DOI: 10.1016/B978-0-12-802653-3.00056-7.
11. Булкина Н.В., Ведяева А.П., Иванов П.В., Гаврюшова Л.В. Биологические реакции организма на биоимплантаты. Обзор. *Клиническая стоматология.* 2016;2(78):46-49. [Bulkina N.V., Vedyayeva A.P., Ivanov P.V., Gavryushova L.V. Biologicheskiye reaktsii organizma na bioimplantaty. Obzor. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2016;2(78):46-49 (in Russ.)]. EDN: VZXHAX.
12. Kastellorizios M., Tipnis N., Burgess D.J. Foreign Body Reaction to Subcutaneous Implants. *Immune Responses to Biosurfaces.* 2015;865:93-108. DOI: 10.1007/978-3-319-18603-0\_6.
13. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008;20(2):86-100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
14. Kyriakides T.R., Bornstein P. Matricellular proteins as modulators of wound healing and the foreign body response. *Thromb Haemost.* 2003;90(6):986-992. DOI: 10.1160/TH03-06-0399.
15. Morais J.M., Papadimitrakopoulos F., Burgess D.J. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS J.* 2010;12(2):188-196. DOI: 10.1208/s12248-010-9175-3.
16. Namdari S., Melnic C., Huffman G.R. Foreign body reaction to acellular dermal matrix allograft in biologic glenoid resurfacing. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(8):2455-2458. DOI: 10.1007/s11999-013-2904-z.
17. Nomoto K. Mechanism of the response of the living body to foreign material. *Allergy.* 1990;39(5):437-441.
18. Ibler B., Michalik P., Fischer K. Factors affecting lifespan in bird-eating spiders (Arachnida: Mygalomorphae, Theraphosidae) – A multi-species approach. *Zoologischer Anzeiger.* 2013;253(2):126-36. DOI: 10.1016/j.jcz.2013.09.004.
19. Boutry C., Blackledge T.A. Evolution of supercontraction in spider silk: structure-function relationship from tarantulas to orb-weavers. *J Exp Biol.* 2010;213(Pt 20):3505-3514. DOI: 10.1242/jeb.046110.
20. ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation.
21. Pucinelli C.M., Silva R.A.B.D., Borges L.L., Borges A.T.D.N., Nelson-Filho P., Consolaro A., Gaitan-Hernández P., Silva L.A.B.D. Tissue Response after Subcutaneous Implantation of Different Glass Ionomer-Based Cements. *Brazilian Dental Journal.* 2019;30(6):599-606. DOI: 10.1590/0103-6440201902619.
22. Okamoto M., Matsumoto S., Moriyama K., Huang H., Watanabe M., Miura J., Sugiyama K., Hirose Y., et al. Biological Evaluation of the Effect of Root Canal Sealers Using a Rat Model. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2038. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102038.
23. Kheiri L., Golestaneh A., Mehdikhani M., Razavi S.M., Etemadi N. Histological evaluation of subcutaneous tissue reactions to a novel bilayer polycaprolactone/silk fibroin/strontium carbonate nanofibrous membrane for guided bone regeneration: a study in rabbits. *Clin Exp Dent Res.* 2025;11(3):e70140. DOI: 10.1002/cre2.70140.
24. Pereira N.B., Campos P.P., Parreira P.M., Chiarini-Garcia H., Socarrás T.O., Kalapothakis E., Andrade S.P., Moro L. Apoptosis, mast cell degranulation and collagen breakdown in the pathogenesis of loxoscelism in subcutaneously implanted sponges. *Toxicon.* 2014;84:7-18. DOI: 10.1016/j.toxicon.2014.03.003.
25. Alipour S., Omranipour R., Eslami B., Khalighfard S., Saberi A., Shabestari A., Alizadeh A.M. A pilot study of the use of human amniotic membrane as subcutaneous implants in a mouse model: a potential for temporary substitutes in two-stage breast reconstructions. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):367. DOI: 10.1186/s12905-023-02531-9.
26. Kefayat A., Hosseini M., Ghahremani F., Jolfaie N.A., Rafienia M. Biodegradable and biocompatible subcutaneous implants consisted of pH-sensitive mebendazole-loaded/folic acid-targeted chitosan nanoparticles for murine triple-negative breast cancer treatment. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1):169. DOI: 10.1186/s12951-022-01380-2.
27. Henn D., Chen K., Maan Z.N., Greco A.H., Moortgat Illouz S.E., Bonham C.A., Barrera J.A., Trotsuk A.A., et al. Cryopreserved human skin allografts promote angiogenesis and dermal regeneration in a murine model. *Int Wound J.* 2020;17(4):925-36. DOI: 10.1111/iwj.13349
28. Vollrath F., Barth P., Basedow A., Engström W., List H. Local tolerance to spider silks and protein polymers in vivo. *In Vivo.* 2002;16(4):229-234.
29. Koop F., Strauß S., Peck C.T., Aper T., Wilhelm M., Hartmann C., Hegermann J., Schipke J., et al. Preliminary application of native *Nephila edulis* spider silk and fibrin implant causes granulomatous foreign body reaction in vivo in rat's spinal cord. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264486. DOI: 10.1371/journal.pone.0264486.
30. Allmeling C., Jokuszies A., Reimers K., Kall S., Vogt P.M. Use of spider silk fibres as an innovative material in a biocompatible artificial nerve conduit. *J Cell Mol Med.* 2006;10(3):770-777. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00436.x.
31. Allmeling C., Jokuszies A., Reimers K., Kall S., Choi C.Y., Brandes G., Kasper C., Scheper T., et al. Spider silk fibres in artificial nerve constructs promote peripheral nerve regeneration. *Cell Prolif.* 2008;41(3):408-420. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2008.00534.x.
32. Radtke C., Allmeling C., Waldmann K.H., Reimers K., Thies K., Schenk H.C., Hillmer A., Guggenheim M., et al. Spider silk constructs enhance axonal regeneration and remyelination in long nerve defects in sheep. *PLoS One.* 2011;6:e16990. DOI: 10.1371/journal.pone.0016990.

Поступила в редакцию 30.04.2025  
Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Заманова Р.А., Файрушина А.И., Власова А.О., Гладких А.Н. Морфологическая оценка ранней тканевой реакции на подкожную имплантацию шелка паутины (пилотное исследование). *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):16–24. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/02. EDN: GTSNSE.

## MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF TISSUE RESPONSE TO SUBCUTANEOUS IMPLANTATION OF SPIDER SILK

© Zamanova R.A., Fairushina A.I., Vlasova A.O., Gladkikh A.N.

Bashkir State Medical University (BSMU)

3, Lenina Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russian Federation

**Objective** – to evaluate the early tissue response to implantation of different types of spider silk in mice.

**Materials and methods.** The pilot study was conducted on 30 white mature male BALB/c mice ( $20\pm5$  g) divided into 6 groups: intact animals, sham-operated animals (control), and 4 groups with spider silk implantation. The spiderweb was collected by pulling or from frames. Implantation was performed under zoletil-xylazine anesthesia, the material was placed subcutaneously in the interscapular area. After 7 days, the histology by hematoxylin-eosin staining and the thickness of the inflammatory infiltrate were assessed.

**Results.** Histological examination of tissues revealed an inflammatory reaction in all experimental groups and was characterized by polymorphonuclear leukocyte activity and lymphoplasmacytic infiltrate. By the 7<sup>th</sup> day of the experiment, foreign body giant cells and epithelioid cells were absent, indicating the absence of a granulomatous reaction. Morphometric assessment of the thickness of the perifocal inflammation zone showed a statistically significant increase in the thickness of the infiltrate in the groups with Chilobrachys dyscolus, Harpactira pulchripes, and Nephila pilipes spider silk compared to the control group. However, no differences were found between the experimental groups.

**Conclusion.** All studied types of spiderweb caused acute inflammation with polymorphonuclear leukocyte infiltration without granulomatosis. No statistically significant differences in the severity of the reaction between different types of silk were found.

**Keywords:** spider silk; foreign body reaction; early tissue reaction.

Zamanova Rozalia A. – junior researcher of the Bioprinting Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0003-2986-5251. E-mail: razamanova@bashgmu.ru (corresponding author).

Fairushina Adelia I. – junior researcher of the Bioprinting Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-3082-941X. E-mail: adelia\_ildarovna@mail.ru

Vlasova Angelina O. – junior researcher of the Morphology Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-1818-5077. E-mail: avovlasova@bashgmu.ru

Gladkikh Aleksandr N. – biologist of the Additive Technologies Laboratory of the Institute of Digital Medicine, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0007-0153-3561. E-mail: angladkikh@bashgmu.ru

### COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

All experimental work was carried out in accordance with international recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes; with the Rules for Conducting Laboratory Preclinical Studies in the Russian Federation (GOST 3 51000.3-96 and 51000.4-96, GOST 50258-92) and the Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 708n (08/23/2010) "The rules for conducting laboratory studies" (GLP). The study was approved by the Local Ethics Committee of BSMU (Protocol No. 3 dated March 12, 2025). The animals were kept in accordance with the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Directive 2010/63/EU) and the Guidelines for the care and maintenance of laboratory animals (GOST 33215-2014).

### 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

This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

**For citation:** Zamanova R.A., Fairushina A.I., Vlasova A.O., Gladkikh A.N. Morphological assessment of tissue response to subcutaneous implantation of spider silk. *Humans and their health.* 2025;28(3):16–24. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/02. EDN: GTSNSE.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Zamanova R.A. – development of the concept and design of the study, literature review, text preparation, final editing of article; Fairushina A.I. – literature review, performing subcutaneous implantation, care of animals, final editing of article; Vlasova A.O. – performing morphological research, final editing of article; Gladkikh A.N. – care of spiders, collection of spider silk, final editing of article.

### ACKNOWLEDGMENTS

To the head of the bioprinting laboratory of BSMU Pyatnitskaya S.V. and the head of the morphology laboratory of BSMU Shchekin V.S. for scientific consulting of the article; to the junior researcher of the morphology laboratory of BSMU Teregulov I.I. for sample preparation and digitization of glass slides; to the assistant of the pharmacology department of BSMU Korunas V.I. for providing anesthesiological care.

Received 30.04.2025

Accepted 25.10.2025

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© Игнатьева О.И., Жегалина А.Н.

**Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (МГУ им. Н.П. Огарёва)**  
Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

Изучение особенностей ишемического инсульта у пациентов молодого возраста представляется актуальным, поскольку детальная оценка факторов риска необходима для улучшения профилактики, а сведения анамнеза, клиники, инструментальных и лабораторных данных важны для прогнозирования исходов заболевания.

**Цель** – анализ факторов риска, клинико-диагностических характеристик, госпитальных исходов ишемического инсульта у пациентов молодого возраста.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 18 до 45 лет. В процессе изучения клинико-диагностических характеристик ишемического инсульта учитывали пол и возраст больных, социально-экономический статус, вредные привычки и сопутствующую соматическую патологию, результаты инструментальных и лабораторных исследований, особенности распределения по подтипа, динамику неврологического дефицита по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин в зависимости от подтипа. Проведен статистический анализ полученных результатов с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения, частоты и доли (в %), t-критерий Стьюдента.

**Результаты.** В ходе проведенного исследования выявлены достоверные половозрастные и клинико-диагностические особенности ишемического инсульта у пациентов молодого возраста: наибольшее количество случаев отмечено среди мужчин от 35 до 45 лет, основными факторами риска стали малоподвижный образ жизни, хронический стресс, курение, артериальная гипертензия, гиперфibrиногенемия и дислипидемия. Сопутствующая патология представлена имеющимися и вновь выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом. Превалировали криптогенный и лакунарный подтипы инсульта легкой степени тяжести в бассейне внутренней сонной артерии с двигательными нарушениями, с достоверно значимыми критериями благоприятного реабилитационного прогноза.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтвердили значимость мониторинга факторов риска ишемического инсульта, в первую очередь у мужчин в возрасте от 35 до 45 лет, важность своевременного выявления, лечения и профилактики сопутствующей патологии, проведения расширенного диагностического поиска.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; пациенты молодого возраста; факторы риска; сопутствующие заболевания; патогенетические подтипы; медицинская реабилитация.

**Игнатьева Ольга Ивановна** – доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск. ORCID iD: 0000-0002-4058-291X. E-mail: ignat-o@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

**Жегалина Анна Николаевна** – студент, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск. ORCID iD: 0009-0000-3633-8538. E-mail: sannanikolaevna@mail.ru

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста (18-45 лет) определяется социально-экономическими факторами, сопряженными с возрастом, тенденцией к росту заболеваемости, а также отличием этиологических факторов от таковых в старших возрастных группах, распознание которых требует проведения специальных лабораторно-инструментальных исследований и часто сопряжено с немалыми трудностями [1, 2]. Распространенными сосудистыми факторами риска у молодых людей с ИИ являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), метаболические нарушения – ожирение, дислипидемия, гипергликемия натощак, низкая скорость клубочковой фильтрации, поведенческие нарушения – употребление алкоголя и курение, отсутствие физической активности, несбалансированное питание, а также экологические факторы – загрязнение воздуха и воздействие свинца [3-5]. В то же время примерно 25-40% пациентов с ИИ в молодом возрасте не имеют каких-либо традиционных факторов риска разви-

тия инсульта. Растет выявляемость спонтанной диссекции артерий шеи и головы, антифосфолипидного синдрома как причин ИИ у молодых пациентов [6, 5].

К характерным отличиям ИИ в молодом возрасте относят преобладание инсультов неустановленной этиологии и незначительное число АГ и церебрального атеросклероза в анамнезе. В 1/3 всех случаев ИИ в молодом возрасте причина не выявляется даже после тщательного клинического обследования [7]. По данным проведенных исследований, в 50% случаев пациенты на момент развития первых признаков инсульта считали себя здоровыми, в 38,6% больные игнорировали симптомы транзиторных ишемических атак [8]. Детальная оценка факторов риска ИИ в группе больных молодого возраста актуальна для улучшения профилактики, а сведения анамнеза, клиники, инструментальных и лабораторных данных важны для прогнозирования исходов заболевания.

Целью нашего исследования стал анализ факторов риска, клинико-диагностических ха-

рактеристик, госпитальных исходов ишемического инсульта у пациентов молодого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 63 пациентов, перенесших первичный ИИ. В исследование включены все больные молодого возраста от 18 до 45 лет включительно, получавшие лечение в Региональном сосудистом центре № 2 МРЦКБ (Мордовской республиканской клинической больницы) г. Саранска в 2023-2024 гг. Диагноз ИИ верифицирован клинически и с помощью методов нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) в 100% случаев. Объем инструментальных, лабораторных обследований и лечения соответствовал клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака». Для уточнения патогенетического подтипа ИИ использовалась классификация TOAST [6].

В процессе изучения клинико-диагностических характеристик ИИ учитывали пол и возраст больных, социально-экономический статус, вредные привычки и сопутствующую соматическую патологию, результаты инструментальных и лабораторных исследований, особенности распределения по подтипу, динамику неврологического дефицита по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин в зависимости от подтипа. По окончании курса лечения (11-14-е сутки) индивидуальная маршрутизация больных на этапы реабилитации проведена в соответствии со шкалой реабилитационной маршрутизации (ШРМ) [6, 9].

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов проводился с использованием специализированного приложения Microsoft® Office Excel. Для описательной статистики количественных переменных использо-

вали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для качественных – частоту и долю (в %). Достоверность различий оценивалась с помощью параметрических методов для нормально распределенных величин (*t*-критерий Стьюдента). Значение *p*<0,05 считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно классификации ВОЗ, инсульт, возникший в возрасте от 15 до 45 лет, считается инсультом в молодом возрасте [7]. Половозрастная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст в группе составил  $38,2 \pm 4,5$  года, преобладали мужчины (*n*=44, 69,8%). Наибольшее количество случаев (*n*=36, 57,1%) отмечено среди мужчин от 35 до 45 лет (*p*<0,05).

Социально-экономические факторы наряду с биологическими могут оказывать значительное влияние на риск развития инсульта, его тяжесть и исходы [10]. Оценка социально-экономического статуса пациента предусматривала выделение факторов риска развития инсульта: семейное положение, доход и профессиональная деятельность. Подавляющее большинство пациентов в группе (*n*=42, 66,7%) состояли в браке, были официально трудоустроены и имели стабильный доход. Однако у 57 человек (90,5%, *p*<0,05) профессиональная деятельность сопровождалась сочетанием минимального уровня физической активности и высокого уровня стресса, связанным с конфликтами с высокой эмоциональной и коммуникативной нагрузкой: менеджеры, руководители, преподаватели, экономисты, медицинские работники. Исследования последних лет доказывают, что психосоциальный стресс является фактором риска криптогенного ИИ у молодых [11].

Таблица 1

Table 1

### Половозрастная характеристика пациентов с ИИ (*n*=63)

Age and gender characteristics of patients with ischemic stroke (*n*=63)

Пол, абс. число (%) Gender, abs. number (%)	Возрастной диапазон (18-45 лет), абс. число (%) Age range (18-45 years), abs. number (%)	
	18-34 лет/у.о., 19 (30.2)	35-45 лет/у.о., 44 (69,8)*
Мужчины, 44 (69.8)* Men	8 (12.7)	36 (57.1)*
Женщины, 19 (30.2) Women	11 (17.5)	8 (12.7)

Примечание: \* статистически значимые межгрупповые различия, *p*<0,05.

Note: \* statistically significant intergroup differences, *p*<0,05.

Одним из распространенных модифицируемых факторов риска развития ИИ у лиц молодого возраста остается курение табака и табачной продукции. В исследуемой группе частота курения составила 55,6% (n=36). По данным международных и российских исследований, текущее курение остается одним из трех наиболее частых факторов риска наряду с низкой физической активностью и АГ. Сочетание курения с АГ или с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы повышают риск развития ИИ на 30% и выше [12]. Случаев хронического алкоголизма среди пациентов в группе не отмечено, однако алкогольное опьянение при поступлении наблюдалось у 3 (4,8%).

Анализ сопутствующей патологии показал, что 34 (54,0%) пациента имели в своем анамнезе АГ (системическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. в хронической стадии или данные о лечении антигипертензивными препаратами), которая стала самой частой сопутствующей патологией ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что у большинства из них отсутствовала приверженность к антигипертензивной терапии: адекватное лечение проводили только 5 (14,7%) человек ( $p<0,05$ ), остальные (n=29, 85,3%) принимали препараты нерегулярно, только при гипертензии. В последние годы у лиц молодого возраста отмечено увеличение частоты традиционных факторов риска инсульта, которые распространены у пожилых, в частности АГ. По данным исследований, среди потенциально модифицируемых факторов риска на долю АГ приходилось от 39 до 65% [12].

По результатам эхокардиографии и ультразвуковой оценки кровотока в сосудах шеи и головы у пациентов выявлены и другие единичные сердечно-сосудистые факторы высокого и низкого риска кардиоэмболии: фибрилляция предсердий (n=4, 6,3%), пролапс митрального клапана (n=5, 7,9%), постинфарктный кардиосклероз (n=2, 3,2%), миксома левого предсердия (n=1, 1,6%). Имели место заболевания магистральных сосудов: атеросклероз брахиоцефальных артерий (n=5, 7,9%), аномалия развития почечных сосудов (n=2, 3,2%), мешотчатая аневризма правой внутренней сонной артерии (n=1, 1,6%), аневризма восходящего отдела аорты (n=1, 1,6%). В совокупности патология сердечно-сосудистой системы составила 87,3% (n=55). Иные заболевания (n=15, 23,8%) представлены сахарным диабетом (состояли на диспансерном наблюдении и получали терапию противодиабетическими препаратами) и ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$ ). Таким образом, 60 пациентов (96,8%) в выборке имели модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ИИ [5].

По данным анамнеза, пациенты в группе не принимали антитромботические и гиполипидемические препараты, соответственно первичная профилактика инсульта не проводилась. Результаты обязательных при поступлении лабораторно-диагностических исследований выявили изменения в системе гемостаза у молодых, которые ограничивались преимущественно повышением фибриногена, что отличает их от пожилых пациентов с комплексными нарушениями свертывающей системы [13]. Умеренная гиперфибриногемия ( $4,74 \pm 1,17$  г/л), как основной маркер нарушений гемостаза, сопровождалась сохранением нормальных значений протромбинового ( $12,25 \pm 1,07$  сек) и тромбинового времени ( $13,73 \pm 1,48$  сек), стабильными показателями протромбинового индекса ( $92,94 \pm 10,69\%$ ). Остальные показатели коагулограммы оставались в пределах нормы.

Лабораторная оценка липидного профиля выявила склонность к расположению показателей у верхней границы нормы или незначительному их повышению, что свидетельствовало о дислипидемии (уровень триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л и липопротеидов низкой плотности  $> 3,4$  ммоль/л) у 16 (25,4%) пациентов. Уровень общего холестерина составил  $4,73 \pm 0,92$  ммоль/л, липопротеидов низкой плотности –  $2,99 \pm 0,73$  ммоль/л, высокой плотности –  $1,22 \pm 0,14$  ммоль/л, триглицеридов –  $1,81 \pm 0,62$  ммоль/л. Коэффициент атерогенности в группе варьировал от 2,88 до 3,15, увеличивая возможность развития раннего атеросклероза. Полученные результаты подтверждают, что дислипидемия, обусловленная повышенной фракцией липопротеидов низкой плотности и повышением уровня триглицеридов, рассматривается как один из факторов риска развития ИИ у молодых [14]. Отмечена также незначительная гипергликемия ( $6,3 \pm 1,22$  ммоль/л) при поступлении у больных с сахарным диабетом. Большая часть источников указывает на то, что традиционные факторы риска, такие как АГ, СД и дислипидемия, по-прежнему остаются наиболее распространенными [4].

Распределение ИИ по подтипам согласно классификации SSS-TOAST показало следующую тенденцию: наибольшая доля случаев приходилась на криптогенный инсульт (КИ, n=39, 61,9%), лакунарный (ЛИ, n=17, 27,0%), реже встречались кардиоэмбolicеский (КЭИ, n=5, 8,0%) и атеротромботический (АТ, n=2, 3,2%). Проблемным подтипом у молодых пациентов остается КИ, связанный с гетерогенной группой нераскрытых патогенетических механизмов. При неуточненном ИИ рекомендуется придерживаться концепции эмболического инсульта из неустановленного источника («Emboilic stroke of undetermined source», ESUS, 2014 г.,

R.G. Hart et al.) [15, 16]. Оценка этиологической роли источников кардиоэмболии низкого риска в выборке затруднительна у каждого конкретного больного. Для молодых пациентов с КИ проводился расширенный скрининг на тромбофильические состояния [6]. По результатам анализов выявлено повышение антител к бета-2-гликопротеину ( $>20$  ОЕд/мл) у 6 (9,5%) человек, что позволило верифицировать антифосфолипидный синдром, который является одной из причин ИИ у лиц молодого возраста [17]. Своевременная идентификация причин и факторов риска ИИ у молодых людей является ключом к оптимизации лечения и предотвращению рецидива [4].

Инсульт затрагивал разные отделы головного мозга. В исследуемой группе по локализации очага преобладал бассейн внутренней сонной артерии (n=46, 73,0%) с преимущественным вовлечением левой средней мозговой артерии (n=27, 42,9%), правой средней мозговой артерии (n=17, 27,0%), а также левой и правой передней мозговой артерии (n=2, 3,2%). В вертебробазилярном бассейне наблюдали 7 (11,1%) случаев поражения основной артерии и ее ветвей и 1 (1,6%) правой задней мозговой артерии.

Наиболее часто основной причиной инвалидизации после перенесенного инсульта служат нарушения статодинамической функции [18], связанной с развитием значимого неврологического дефицита, обусловленного гемипарезом и атактическим синдромом. В исследовании двигательные и координаторные расстройства при поступлении наблюдались у

55 (87,3%) больных, в сочетании с речевыми расстройствами в виде афазии у 6 (9,5%), дизартрии – у 14 (22,2%). Минимальный неврологический дефицит представлен пирамидной недостаточностью (n = 4,63%) и гемианопсией (n = 4,63%).

Характеристика тяжести ИИ и выраженности неврологического дефицита при поступлении показала, что при всех подтипа наблюдался инсульт легкой степени (NIHSS 1-8 баллов) с разным нарушением жизнедеятельности (по Рэнкину 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности, 3 – умеренное, 4 – выраженное, 5 – грубое), преимущественно с сохранной мобильностью (Ривермид 1 балл – зависим от помощи, 2 – требуются вербальные подсказки, 3 и более – независим в повседневной жизни) (см. табл. 2).

При выписке вне зависимости от подтипа ИИ отмечено уменьшение степени тяжести неврологического дефицита по сравнению с исходными показателями ( $p<0,05$ ) в виде преобладания легкого нарушения жизнедеятельности и расширения независимости в повседневной жизни. После завершения лечения подавляющее большинство пациентов ( $p<0,05$ ) маршрутизированы на третий (n=56, 88,9%) этап медицинской реабилитации (ШРМ 0-3 балла), из них 4 (6,35%) набрали не более 1 балла по ШРМ и не нуждались в проведении мероприятий. На второй этап в отделение медицинской реабилитации прямым переводом направлены 7 пациентов (11,1%). Анализ результатов госпитальных

Таблица 2

Table 2

**Динамика неврологического дефицита по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин в зависимости от подтипа ишемического инсульта (n=63)**

Dynamics of neurological deficit according to NIHSS, Rivermead, Rankin scales depending on the subtype of ischemic stroke (n=63)

Подтип, абс. число (%) Subtype, abs. number (%)	NIHSS, балл/score		Рэнкин, балл Rankin, score		Ривермид Rivermead	
	При поступлении Upon admission	При выписке At discharge	При поступлении Upon admission	При выписке At discharge	При поступлении Upon admission	При выписке At discharge
Атеротромботический Atherothrombotic 2 (3,2)	3.0±0.5	2.5±0.7	4.3±0.7	3.5±0.8	2.9±0.4	8.0±0.9*
Кардиоэмболический Cardioembolic 5 (8,0)	3.5±0.5	2.5±0.6	4.5±0.9	3.5±0.5	8.9±1.1	10.5±1.1
Лакунарный Lacunar 17 (27,0)	4.8±2.1	1.5±2.1*	5.0±0.6	1.5±0.3*	3.0±1.2	11.8±5.5*
Криптогенный Cryptogenic 39 (61,9)	5.2±0.8	2.7±1.3*	2.6±1.7	1.9±0.6	3.6±0.6	11.3±1.1*

Примечание: \* достоверность результатов в группе по времени исследования,  $p<0,05$ .

Note: \* reliability of results in the group by study time,  $p<0.05$ .

исходов ИИ показал наличие реабилитационного потенциала у всех пролеченных больных, а низкий балл NIHSS ( $\leq 15$ ) при поступлении остается независимым предиктором благоприятного реабилитационного прогноза [19].

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили прогностическую значимость факторов риска развития ИИ у мужчин в возрасте от 35 до 45 лет, таких как низкая физическая активность, хронический стресс, курение, гиперфибриногенемия, дислипидемия, АГ с отсутствием приверженности к лечению, а также важность профилактики сопутствующей патологии. Следует обратить особое внимание на своевременное выявление сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома; проведение расширенного диагностического поиска позволяет выявить более редкую этиологию. Маршрутизация пациентов на второй и третий этапы медицинской реабилитации свидетельствует о наличии реабилитационного потенциала вне зависимости от подтипа.

#### 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

Игнатьева О.И. – обзор литературы по теме исследования, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста научной статьи, анализ и интерпретация данных, статистический анализ; Жегалина А.Н. – сбор данных, написание текста научной статьи, анализ и интерпретация данных, научное и техническое редактирование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Montanaro V.V., Freitas D.D., Ruiz M.C., Cavalcanti E.B., Marinho P.B., Freitas M.C., Oliveira E.M. Ischemic stroke in young adults: Profile of SARAH Hospital Brasília from 2008 to 2012. *Neurologist*. 2017;22(2):61-63.  
DOI: 10.1097/NRL.0000000000000110
- Bejot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21<sup>st</sup> century. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e398.  
DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
- Ohya Y., Matsuo R., Sato N., Irie F., Nakamura K., Wakisaka Y., Ago T., Kamouchi M., Kitazono T. Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0268481.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0268481.

- Pizov N.A., Baranova N.S. Ишемический инсульт у мужчин 18-50 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Специ выпуск*. 2024; 124(3-2):5-11. [Pizov N.A., Baranova N.S. Ischemic stroke in men 18-50 years of age. *S.S. Korsakow Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):5-1. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20241240325. EDN: OTJMOD.
- The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):417-418.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30030-4
- Клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». 2024. 385 с. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults». 2024. 385 p. (in Russ.)]. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/171\\_2](https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/171_2)
- Джиоева А.А., Вышлова И.А. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. *Вестник науки*. 2019;4(13):86-88. [Dzhioyeva A.A., Vyshlova I.A. Ischemic stroke in young people. *Vestnik nauki*. 2019;4(13):86-88 (in Russ.)]. EDN: KWRHXM.
- Ekker M.S., Verhoeven J.I., Schellekens M.M.I., et al. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2023;54(2):439-447.  
DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040524
- Приказ Минздрава РФ от 31.07.2020 № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 N 788n «On approval of the procedure for organizing medical rehabilitation of adults» (in Russ.)]. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/171\\_2](https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/171_2)
- Asplund K. What MONICA told us about stroke. *Lancet Neurol*. 2005;4(1):64-68.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00967-6
- Gorelick P.B., Sorond F.A. Stress and Stroke: What, Me Worry? *Neurology*. 2025;104(6):e213398.  
DOI: 10.1212/WNL.00000000000213398.
- Pizov N.A., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18-50 лет. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122-126. [Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V., Baranova N.S. Traditional and rare causes of ischemic stroke in people aged 18-50 years. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122-126 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651. EDN: GMAGBA.
- Franchini M., Lippi G., Favoloro E. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(06):621-633. DOI: 10.1055/s-0034-1384631.
- Wu J., Chen S., Zhou Y. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risks of Stroke: A Result from the Kailuan Study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):74634.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0074634
- Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J., Sacco R.L., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-438.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.

16. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872.  
DOI: 10.1161/strokeaha.116.016414.
17. Khan S. Antiphospholipid syndrome is an important modifiable risk factor of stroke in the young. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(3):359–360.  
DOI: 10.4103/0972-2327.160058.
18. Самсонова Н.А., Карпова М.И., Москвичева М.Г. Клиническая и экспертная характеристика больных с инсультом, впервые признанных инвалидами. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016;18(10):35-41. [Samsonova N.A., Karpova M.I., Moskvicheva M.G. Clinical and expert characteristics of patients with stroke, recognized as disabled for the first time. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke*. 2016;18(10):35-41. (in Russ.)]. EDN XHJDLV.]
19. Mohamed W.S., Abd ElGawad E.A., ElMotayam A.S., Fathy S.E. Cardio embolic stroke and blood biomarkers: diagnosis and predictors of short-term outcome. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2019;55(68):1-9. DOI: 10.1186/s41983-019-0102-y.

Поступила в редакцию 28.05.2025  
Подписана в печать 25.10.2025

---

**Для цитирования:** Игнатьева О.И., Жегалина А.Н. Клинико-диагностическая характеристика ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. *Человек и его здоровье*. 2025;28(3):25–31. DOI: 10.21626/hestnik/2025-3/03. EDN: LODAWF.

---

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS

© Ignatieva O.I., Zhegalina A.N.

**Mordovia State University named after N.P. Ogarev (MSU after N.P. Ogarev)**

68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russian Federation

The study of the characteristics of ischemic stroke in young patients seems relevant, since a detailed assessment of risk factors is necessary to improve prevention, and information on the anamnesis, clinical, instrumental and laboratory data is important for predicting disease outcomes.

**Objective** – to analyze risk factors, clinical and diagnostic characteristics, and hospital outcomes of ischemic stroke in young patients.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of patients with ischemic stroke aged 18 to 45 years was performed. In the process of studying the clinical and diagnostic characteristics of ischemic stroke, the following were taken into account: gender and age of patients, socioeconomic status, bad habits and concomitant somatic pathology, results of instrumental and laboratory studies, features of distribution by subtypes, dynamics of neurological deficit according to the NIHSS, Rivermead, Rankin scales depending on the subtype. Statistical analysis of the obtained results was performed using the arithmetic mean and standard deviation, frequency and proportion (in %), Student's t-test.

**Results.** The study revealed reliable age, gender, and clinical diagnostic features of ischemic stroke in young patients: the largest number of cases was observed among men aged 35 to 45 years, the main risk factors were a sedentary lifestyle, chronic stress, smoking, hypertension, hyperfibrinogenemia, and dyslipidemia. Concomitant pathology was represented by existing and newly diagnosed cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Cryptogenic and lacunar subtypes of mild stroke in the internal carotid artery with motor impairments prevailed, with significantly significant criteria for a favorable rehabilitation prognosis.

**Conclusion.** The results of the study confirmed the importance of monitoring risk factors for ischemic stroke, primarily in men aged 35 to 45 years, the importance of timely detection, treatment and prevention of concomitant pathology, and an extended diagnostic search. Key words: ischemic stroke, young patients, risk factors, concomitant diseases, pathogenetic subtypes, medical rehabilitation.

**Keywords:** ischemic stroke; young patients; risk factors; concomitant diseases; pathogenetic subtypes; medical rehabilitation.

**Ignatyeva Olga I.** – Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, MSU after N.P. Ogarev, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4058-291X. E-mail: ignat-oi@yandex.ru (corresponding author)

**Zhegalina Anna N.** – Student, MSU after N.P. Ogarev, Saransk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0000-3633-8538. E-mail: sannanikolaevna@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 authors state that there is no funding for the study.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Ignatieva O.I. – review of the literature on the research topic, development of the concept and design of research, writing the text of a scientific article, analysis and interpretation of data, statistical analysis; Zhegalina A.N. – data collection, writing the text of a scientific article, analysis and interpretation of data, scientific and technical editing.

Received 28.05.2025

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Ignatieva O.I., Zhegalina A.N. Clinical and diagnostic characteristics of ischemic stroke in young patients. *Humans and their health.* 2025;28(3):25-30. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/03. EDN: LODAWF.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

© Махова О.Ю., Прибылова Н.Н., Гаврилюк Е.В., Прибылов С.А., Прибылов В.С., Барбашина Т.А., Авдеева Н.В.

**<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет (КГМУ)**  
Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

**Цель** – оценить клинико-эпидемиологическую характеристику больных бронхиальной астмой у коморбидных пациентов на основе анализа данных регистра пациентов бронхиальной астмой Курской области.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное рандомизированное исследование 3698 пациентов с бронхиальной астмой, включенных в регистр больных бронхиальной астмой в Курской области, из которых сопутствующая (коморбидная) патология была выявлена у 3158 больных (85,4%), а изолированная бронхиальная астма установлена у 540 пациентов (14,6%).

**Результаты.** По результатам теста по контролю над астмой контролируемое течение бронхиальной астмы зарегистрировано лишь у одной трети больных (36%), частичный контроль у 49%, а у 15% пациентов, несмотря на проводимую этиопатогенетическую терапию, БА имеет неконтролируемое течение. Сопутствующая (коморбидная) патология выявлена у 85,4% человек, тогда как группа пациентов с бронхиальной астмой без сопутствующей патологии – 13,6% пациентов Регистра. Длительность заболевания бронхиальной астмой с сопутствующей патологией – 14,5±0,8 года, а у пациентов без коморбидной патологии – 5,8±0,4 года. Ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 41,2% больных бронхиальной астмой, инфаркт миокарда в анамнезе у 4,5%, нарушения сердечного ритма у 14,6%, гипертоническая болезнь у 72,8%, хроническая сердечная недостаточность диагностирована у 33% пациентов Регистра. У коморбидных пациентов чаще были обострения, внеплановые обращения к врачам, вызовы бригад скорой медицинской помощи, особенно при сочетании бронхиальной астмы с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца.

**Заключение.** На основании анализа клинико-эпидемиологических характеристик больных бронхиальной астмой, внесенных в регистр пациентов бронхиальной астмой Курской области, определен наиболее распространенный фенотип коморбидного пациента, страдающего бронхиальной астмой, оценена эффективность профилактических и диагностических мероприятий, а также эффективность проводимого лечения, что необходимо использовать организаторам здравоохранения, врачам-терапевтам участковым и врачам-терапевтам в стационарах, врачам общей практики и пульмонологам для разработки способов профилактики и алгоритмов своевременной диагностики, а также рационального планирования объемов противоастматической помощи населению.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; коморбидный пациент; артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких; атопическая астма.

**Махова Олеся Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1940-9204. E-mail: olesya4483@rambler.ru (автор, ответственный за переписку)

**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

**Гаврилюк Евгения Викторовна** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5904-2828. E-mail: ganneta@list.ru

**Прибылов Сергей Александрович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: pribylov\_serg@mail.ru

**Прибылов Владислав Сергеевич** – аспирант кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4545-9339. E-mail: pribylov.vlad@mail.ru

**Барбашина Татьяна Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7656-2921. E-mail: blekas33@yandex.ru

**Авдеева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: 7400468@mail.ru

Не менее 7 млн пациентов в Российской Федерации страдают бронхиальной астмой (БА), а показатель смертности от астмы регистрируется на уровне более 10 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. По результатам многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА», у 42% пациентов астма остается неконтролируемой и только 23% достигли полного контроля заболевания, у 35% пациентов частично контролируются

мая [3]. Клиническая и патогенетическая гетерогенность (фенотипы) астмы в сочетании с сопутствующей (коморбидной) патологией является одной из причин недостижения контроля над БА, т.к. это самые «трудные» для терапии пациенты [1, 4]. В этом плане для практического здравоохранения актуальным является анализ регистров по БА с характеристикой фенотипов БА в сочетании с сопутствующей патологией,

с рассмотрением спектра применяемых лекарственных средств, согласно актуальным клиническим рекомендациям по БА [5, 6].

Цель исследования – оценить клинико-эпидемиологическую характеристику больных бронхиальной астмой у коморбидных пациентов на основе анализа данных регистра пациентов бронхиальной астмы Курской области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное рандомизированное исследование пациентов с БА, включенных в регистр больных БА в Курской области (далее Регистр), созданный в 2017 году сотрудниками кафедры внутренних болезней ИНО ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и сотрудниками пульмонологического отделения ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», в который входят в настоящее время 3698 больных БА с различными фенотипами и сочетаниями с другими соматическими нозологиями у коморбидных пациентов.

Для оценки степени контроля над БА мы использовали опросник АСТ-тест (Asthma Control Test) [7]. Статистическая обработка собранных данных производилась с использованием пакета программ StatTech 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность БА в Курской области по результатам Регистра составила на 1000 взрослого населения 3,55 случая в 2017 г., а в 2023 г. – 3,73 случая, что свидетельствует о росте заболеваемости БА на территории Курской области. Распространенность БА имеет свои возрастные и гендерные особенности: в группе 18-34 лет – 0,77 на 1000 населения, в группе среднего возраста (35-59 лет) – 3,8 случая, а в возрасте 60-69 года – 7,9 случая, в 70 лет и старше – 4,5 случаев.

Гендерной особенностью БА является значительное преобладание женщин (66%) со средней продолжительностью заболевания  $12,6 \pm 6,8$  года. 10,6% общей группы больных с БА приходились на возраст от 20 до 29 лет.

Среди включенных в Регистр у 33% больных установлена группа инвалидности (средний возраст которых составляет  $60,8 \pm 2,3$  года), из которых 22% – это лица старше 60 лет. Большинство пациентов с БА в Регистре имели 2 группу инвалидности (54,5%), у 35,5% пациентов зафиксирована 3 группа, а у 10% больных – 1 группа инвалидности. Количество обращений

за неотложной медицинской помощью в год на 1 человека у инвалидов 1 группы  $6,8 \pm 0,8$  обращений, у 2 группы –  $5,5 \pm 0,3$  обращений, а 3 группы –  $3,1 \pm 0,2$  обращений.

По степени тяжести БА легкая была зафиксирована у 7% пациентов, умеренная у 13%, средней тяжести у 42%, тогда как тяжелая форма зарегистрирована у 38% пациентов. Только 11% больных ежедневно проводили пикфлюметрию и контролировали свое состояние: плановые визиты 1 раз в месяц. Неплановые визиты к врачу были у 68,3% пациентов с БА, с количеством обострений на одного больного  $4,1 \pm 0,02$ , а к услугам скорой помощи прибегали более 50% больных БА.

Летальность пациентов с БА в Курской области составила от 22 до 32 человек в год. В 84% случаев причиной являлась легочно-сердечная недостаточность, в 7,1% – онкологические заболевания, в 6,5% – травма, в 2,4% – тяжелое обострение БА.

По результатам АСТ-теста контролируемое течение БА зарегистрировано лишь у одной трети больных (36%), частичный контроль у 49%, а у 15% пациентов, несмотря на проводимую этиопатогенетическую терапию, БА имеет неконтролируемое течение.

Сопутствующая (коморбидная) патология выявлена у 85,4% человек, тогда как группа пациентов с БА без сопутствующей патологии – 13,6% пациентов Регистра. Если средний возраст пациентов с БА без сопутствующей патологии составил  $37,8 \pm 0,5$  года, то у пациентов БА с сопутствующими заболеваниями –  $58,2 \pm 0,8$  года. Длительность заболевания БА с сопутствующей патологией –  $14,5 \pm 0,8$  года, а у пациентов без коморбидной патологии данный показатель составил  $5,8 \pm 0,4$  года. Таким образом, у пожилых пациентов чаще наблюдается как коморбидность, так и само распространение БА, что согласуется с современными данными отечественной и мировой литературы [8-10].

Сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) диагностировано у 33,8%, БА и артериальной гипертензии (АГ) у 72,5%, БА и ожирение у 37%, а у 23% выявлена множественная коморбидная патология БА в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и АГ. У 59% женщин и 41% мужчин зарегистрировано сочетание БА с несколькими заболеваниями (чаще всего с ХОБЛ, АГ, ожирением).

У коморбидных пациентов чаще были обострения, внеплановые обращения к врачам, вызовы бригад скорой медицинской помощи, особенно при сочетании БА с АГ, ИБС. ИБС зарегистрирована у 41,2% больных БА, инфаркт

миокарда в анамнезе у 4,5%, нарушения сердечного ритма у 14,6%, гипертоническая болезнь у 72,8%, ХСН диагностирована у 33% пациентов Регистра.

Основными осложнениями БА были: у 63% пациентов – эмфизема, у 12% – хроническое легочное сердце, а при сочетании с ХОБЛ в 3 раза чаще – 37%, стероидозависимость зарегистрирована у 21% пациентов и только у 4% осложнений не обнаружено.

При анализе результатов кардиальной патологии до диагностики БА 52% больных получали β-адреноблокаторы, которые вызывали гиперреактивность бронхов и усиление бронхиальной обструкции, а 44% – ингибиторы ангiotензинпревращающего фермента (иАПФ), которые связывали с появлением кашля и увеличением бронхоспазма [11, 12].

У пациентов в Регистре преобладала экзогенная БА – у 76,4%, у 21,6% – эндогенный вариант, и только у 3% – аспириновая астма. При выявлении сопутствующей патологии возрастает число фенотипов эндогенной и аспириновой астмы – до 66,9% и 14,1% соответственно. При сочетанной патологии увеличивается в 2,5-3 раза тяжелое и средне-тяжелое течение астмы. Среди лиц с сопутствующей патологией возрастает число больных с группой инвалидности до 44,8%, тогда как среди пациентов с изолированной БА этот показатель на уровне 12,8%.

При сочетании БА с патологией сердечно-сосудистой системы зарегистрировано тяжелое течение БА у 44% пациентов, средней степени тяжести у 28% и астма легкого течения всего у 28% пациентов. В группе больных БА в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы инвалидов 64%: 1 группа у 3,5% больных, 2 группа у 54,5% пациентов, 3 группа в 42% случаев. Наибольшее число вызовов скорой помощи было отмечено среди этой группы больных БА, на 1 пациента в год до  $5,2 \pm 0,2$  вызова сишемической болезнью сердца (ИБС), 42% – стенокардия напряжения, 5,4% – инфаркт миокарда (ИМ), 11,8% – нарушения ритма сердца, 72,8% – АГ, 35% – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). I степени АГ у больных БА констатирована у 15,5%, II степени – у 64,5%, III степени – у 20%.

По данным Регистра, у 56% пациентов впервые выявленная АГ возникала до дебюта БА, у 22% одновременно регистрировалась симптоматическая АГ и БА. У 62% больных анамнез отягощен по АГ у родственников, наследственность по БА отягощена только у 28,5% больных. Ожирением страдали 73% пациентов с БА и АГ, 27% с изолированной БА.

У 43% больных с БА в сочетании с АГ выявлена легочная гипертензия. У 70% пациентов

с микст-патологией наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция с недостаточной ЭЗВД, увеличение в 2,2 раза концентрации эндотелина-1 в плазме крови [5]. При изучении амбулаторных карт пациентов с БА установлено, что только 64% больных БА получали базисную противовоспалительную терапию, 36% – симптоматическое лечение.

БА является серьезной проблемой здравоохранения. Неадекватное лечение астмы приводит к развитию необратимых изменений в легких и даже к смерти [13, 14, 15]. Поэтому задачей врача является определение объема терапии с последующей ее коррекцией с целью достижения и поддержания контроля над заболеванием.

Важной позитивной особенностью рационального лечения БА в сочетании с АГ является раннее назначение комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозировками: при I-II стадии АГ амлодипин/периндоприл, при III стадии АГ амлодипин/индалапамид/периноприл. У пациентов БА с АГ и ожирением преимущественно используется амлодипин/индалапамид ретард. Применение амлодипина в фиксированной комбинации оказывает позитивное влияние на функцию эндотелия и является безопасным у больных с БА с сопутствующей АГ [5].

Трудным остается лечение overlap-фенотипа БА и ХОБЛ. Вероятность контроля выше при назначении низких доз ингаляционных глюкокортикоидов (ГКС) плюс по потребности короткодействующие бронходилататоры и длительно действующие антагонисты холинергических рецепторов – ипратропиум бромид или фенотерол/ипратропия бромид, тиотропия бромид [1]. Длительно действующая кислородная терапия способна снизить летальность при этой коморбидной патологии и уменьшить прогрессирование легочной гипертензии. При тяжелой БА и ХОБЛ рекомендуется меполизумаб, бенрализумаб (фазенра) с постепенным снижением ингаляционных ГКС [10].

По данным Регистра, используются новые иммунобиологические препараты для лечения больных тяжелой БА и ХОБЛ с учетом фенотипа и экзотипа заболевания [16]. Правильная и своевременная диагностика и лечение коморбидной патологии при БА позволяет уменьшить число вызовов бригад скорой медицинской помощи, снизить частоту госпитализаций, количество дней временной нетрудоспособности и число случаев инвалидности, а также летальных исходов.

Считается, что 30-50% расходов на лечение БА связано с затратами на госпитализацию, обращение за неотложной помощью, социальные выплаты. Обеспечение лекарственными сред-

ствами одна из основных статей расходов на лечение БА. Успех в достижении контроля над персистирующей БА связан, в первую очередь, с возможностью проведения регулярной, постоянной, длительной поддерживающей терапией с применением ингаляционных ГКС (беклометазона, будесонида, флутиказона) и фиксированных комбинаций ингаляционных ГКС и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (будесонид/формотерол и флутиказон/сальметирол). Ежедневное и многократное применение препаратов неотложной помощи «по потребности» (фенотерол, сальбутамол) свидетельствует об отсутствии контроля над заболеванием и необходимости коррекции базисной терапии. Применение системных ГКС допустимо только курсами при обострении заболевания с последующей отменой при условии продолжения регулярного лечения ингаляционными ГКС. В противном случае необоснованное длительное лечение системными ГКС приводит к развитию серьезных осложнений, что является недопустимым при современном уровне развития антиастматической терапии.

Назначение фиксированной комбинации формотерола и будесонида может использоваться как для регулярной поддерживающей терапии, так и «по потребности», способствуя эффективному предотвращению тяжелых обострений и улучшая контроль над БА.

Применение комбинаций будесонид/формотерол в качестве единого ингалятора (Стратегия SMART) для контроля над БА позволяет достичь улучшения качества жизни пациентов при рациональном фармакоэкономическом подходе к использованию ресурсов здравоохранения. Кроме клинических преимуществ, в исследованиях было показано, что SMART терапия сопровождается снижением кортикоステроидной нагрузки на пациента [8].

Исследование COSMOS показало фармакоэкономические преимущества стратегии SMART, на 20% затраты выше при применении флутиказона/сальметирола+использование  $\beta_2$ -агониста короткого действия по сравнению со стратегией SMART [12].

К трехкратному снижению общей стоимости заболевания (прямые и непрямые расходы) может привести использование фиксированной комбинации будесонида/формотерола для базисной и симптоматической терапии [1].

Анализ опыта внедрения региональных программ в регионах России показывает высокую медицинскую эффективность (снижение экстренных госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи в 2,5-3 раза, уменьшение времени пребывания в стационаре с обострением астмы), социальную (снижение инвалидиза-

ции и сроков временной нетрудоспособности) и экономическую эффективность (снабжение пациентов необходимыми препаратами базисной терапии по льготному отпуску, планирование потребности в антиастматических средствах) [1].

На основании анализа клинико-эпидемиологических характеристик больных бронхиальной астмой, внесенных в регистр пациентов бронхиальной астмы Курской области, определен наиболее распространенный фенотип коморбидного пациента, страдающего бронхиальной астмой, оценена эффективность профилактических и диагностических мероприятий, а также эффективность проводимого лечения, что необходимо использовать организаторам здравоохранения, врачам-терапевтам участковым и врачам-терапевтам в стационарах, врачам общей практики и пульмонологам для разработки способов профилактики и алгоритмов своевременной диагностики, а также рационального планирования объемов противоастматической помощи населению.

#### 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

Прибылова Н.Н. – разработка концепции и дизайна; Махова О.С. – написание текста, редактирование статьи; Гаврилюк Е.В., Прибылов С.А. – анализ и интерпретация данных; Прибылов В.С., Барбашина Т.А., Авдеева Н.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2022;32(3):393-447 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447. EDN: HZEHSI.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Most Recent Asthma. URL: [http://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm).
3. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87-93 [Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavriishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NI-

- KA multicenter observational study. *Pulmonology*. 2011;(6):87-93 (in Russ.). EDN: RCMQNO.
4. Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте: особенности диагностики и лечения. *Фарматека*. 2020;27(5):85-94 [Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Sergeeva G.R. Bronchial asthma in the elderly and senile age: features of diagnosis and treatment. *Pharmateca* 2020;27(5):85-94 (in Russ.)]. DOI 10.18565/pharmateca.2020.5.85-94
  5. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А., Красовская А.О. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):274-281. [Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.Y., Barbashina T.A., Krasovskaya A.O. Antihypertensive therapy in patients with a combination of hypertension and bronchial asthma. Arterial hypertension. 2016;22(3):274-281 (in Russ.)]. EDN: WXTEID.
  6. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R., Merino J.M., Jaspal M., Boutet S., Naya I., Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819-28. DOI: 10.1183/09031936.05.00028305
  7. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P., Murray J.J., Pendergraft T.B. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
  8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 Update). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report\\_2025-WEB-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report_2025-WEB-WMS.pdf)
  9. Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у больной с бронхиальной астмой. *Вятский медицинский вестник*. 2023;3(79):101-104. [Noskova E.V., Simonova Zh.G. Acute myocardial infarction. features of the clinical course in a patient with bronchial asthma. *Vyatka Medical Bulletin*. 2023;3(79):101-104 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2220-7880-2023-3-101-104. EDN: VBWLLO.
  10. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2024;18(20):60-68. [Sergeeva G.R., Emelyanov A.V. Stability of severe asthma phenotypes. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(20):60-68 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-453. EDN: CYTDDW.
  11. Макаревич А.Э. Клинические аспекты тяжелой бронхиальной астмы. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2023;3(86):7-22. [Makarevich A.E. The clinical aspects of severe bronchial asthma. *Medical business: a scientific and practical therapeutic journal*. 2023;3(86):7-22 (in Russ.)]. EDN: TARUTX.
  12. Majellano E.C., Clark V.L., Winter N.A., Gibson P.G., McDonald V.M. Approaches to the assessment of severe asthma: barriers and strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:235-251. DOI: 10.2147/JAA.S178927
  13. Papi A., Blasi F., Canonica G.W., Morandi L., Richeldi L., Rossi A. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:75. DOI: 10.1186/s13223-020-00472-8.
  14. Alshabani A., Zafari Z., Albanyan O., Dairi M., Fitzgerald J.M. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136065. DOI 10.1371/journal.pone.0136065.
  15. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L., Calle-Rubio M., Soler-Cataluna J.J., de-Torres J.P., Marín J.M., Martínez-Gonzalez C., et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52. DOI 10.1378/chest.15-1055.
  16. Bagnasco D., Ferrando M., Varricchi G., Passalacqua G., Canonica G.W. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):122-131. DOI: 10.1159/000447692.

Поступила в редакцию 11.04.2024  
Подписана в печать 25.10.2025

---

**Для цитирования:** Махова О.Ю., Прибылова Н.Н., Гаврилюк Е.В., Прибылов С.А., Прибылов В.С., Барбашина Т.А., Авдеева Н.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных бронхиальной астмой у коморбидных пациентов по данным регистра пациентов бронхиальной астмы Курской области. *Человек и его здоровье*. 2025;28(3):32-37. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/04. EDN: MYFEHY.

---

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMORBID PATIENTS ACCORDING TO THE REGISTRY OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN KURSK REGION

© Mahova O.Y., Pribylova N.N., Gavriluk E.V., Pribylov S.A., Pribylov V.S., Barbashina T.A., Avdeeva N.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

**Objective** – to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of patients with bronchial asthma in comorbid patients based on the analysis of data from the registry of patients with bronchial asthma in the Kursk region.

**Materials and methods.** A retrospective randomized study of 3698 patients with bronchial asthma included in the registry of patients with bronchial asthma in the Kursk region was conducted, of which concomitant (comorbid) pathology was detected in 3158 patients (85.4%), and isolated bronchial asthma was detected in 540 patients (14.6%).

**Results.** According to the results of the asthma control test, the controlled course of bronchial asthma was registered in only one third of patients (36%), partial control in 49%, and in 15% of patients, despite the etiopathogenetic therapy, asthma has an uncontrolled course. Concomitant (comorbid) pathology was detected in 85.4% of people, while the group of patients with bronchial asthma without concomitant pathology accounted for 13.6% of patients in the Registry. The duration of bronchial asthma with concomitant pathology is  $14.5 \pm 0.8$  years, and in patients without comorbid pathology –  $5.8 \pm 0.4$  years. Coronary heart disease was registered in 41.2% of patients with bronchial asthma, a history of myocardial infarction in 4.5%, cardiac arrhythmias in 14.6%, hypertension in 72.8%, chronic heart failure was diagnosed in 33% of patients on the Registry. Comorbid patients were more likely to have exacerbations, unscheduled visits to doctors, and calls for emergency medical teams, especially when bronchial asthma was combined with hypertension and/or coronary heart disease.

**Conclusion.** Based on the analysis of the clinical and epidemiological characteristics of patients with bronchial asthma included in the registry of patients with bronchial asthma in the Kursk region, the most common phenotype of a comorbid patient suffering from bronchial asthma was determined, the effectiveness of preventive and diagnostic measures was assessed, as well as the effectiveness of treatment, which should be used by health care organizers, district physicians and internists in hospitals, general practitioners and pulmonologists to develop prevention methods and algorithms for timely diagnosis, as well as rational planning of the volume of anti-asthmatic care to the population.

**Keywords:** bronchial asthma; comorbid patient; arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; atopic asthma.

**Makhova Olesia Y.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1940-9204. E-mail: olesya4483@rambler.ru (corresponding author)

**Pribylova Nadejda 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\_nadezda@mail.ru

**Gavriluk Evgenia 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

**Pribylov Sergei A.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: pribylov\_serg@mail.ru

**Pribylov Vladislav S.** – Post-graduate student of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4545-9339. E-mail: pribylov.vlad@mail.ru

**Barbashina Tatiana A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7656-2921. E-mail: blekas33@yandex.ru

**Avdeeva Natalia V.** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2913-493X. E-mail: 7400468@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

Pribylova N.N. – concept and design development; Mahova O.Y. – writing text, editing article; Gavriluk E.V., Pribylov S.A. – analysis and interpretation of data; Pribylov V.S., Barbashina T.A., Avdeeva N.V. – justification of the manuscript or review of critical intellectual content.

Received 11.04.2024

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Mahova O.Y., Pribylova N.N., Gavriluk E.V., Pribylov S.A., Pribylov V.S., Barbashina T.A., Avdeeva N.V. Clinical and epidemiological characteristics of patients with bronchial asthma in comorbid patients according to the registry of patients with bronchial asthma in Kursk region. *Humans and their health*. 2025;28(3):32–37. DOI: 10.21626/hestnik/2025-3/04. EDN: MYFEHY.

## ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Полушкин А.Ю., Саганова Е.С., Черная М.Е., Ганич Е.Г., Залилов Ю.Р., Щукина О.Б., Куликов А.Н., Халимов Ю.Ш., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова)  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) после него. Опыт применения ВИСТ-АТГСК в мире к 2025 году составляет 30 лет, в нашей стране – 27 лет. Однако, несмотря на это, метод до сих пор считается экспериментальным и не входит в Клинические рекомендации соответствующих нозологий.

Цель – представить эффективный, потенциально однократно применяемый метод лечения АИЗ; описать мировой опыт применения ВИСТ-АТГСК при лечении некоторых АИЗ. В статье описаны точки приложения и возможности метода иммунной реконституции для стабилизации и лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз.

ВИСТ-АТГСК является высокоэффективным методом лечения агрессивных и рефрактерных форм АИЗ при условии своевременного его применения на этапе преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами поражения органов и систем-мишеней.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; болезнь Крона; сахарный диабет 1 типа; рассеянный склероз; высокодозная иммуносупрессивная терапия; гемопоэтические стволовые клетки; трансплантация.

**Полушкин Алексей Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-8699-2482. E-mail: alexpolushin@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

**Саганова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением № 1 клиники «НИИ Нефрологии» НКЦ, врач-нефролог, врач-ревматолог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, доцент кафедры внутренних болезней с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-9850-1107. E-mail: nephrolog1985@gmail.com

**Черная Мария Евгеньевна** – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом энокринологии, кардиологии с клиникой им. Акад. Г.Ф. Ланга, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-6567-6990. E-mail: mashaeatworld@gmail.com

**Ганич Екатерина Георгиевна** – врач-гастроэнтеролог кабинета ВЗК поликлиники с КДЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-1376-4651. E-mail: dr.ganich@yandex.ru.

**Залилов Юрий Ринатович** – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях НКЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-3881-4486. E-mail: yz21@mail.ru

**Щукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), зав. кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-8402-0743. E-mail: burmao@gmail.com

**Халимов Юрий Шавкатович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, проректор по лечебной работе, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, главный эндокринолог КЗ г. Санкт-Петербурга. ORCID: 0000-0002-7755-7275. E-mail: yushkha@gmail.com

**Кулников Александр Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зав. кафедрой функциональной диагностики, директор НКЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-4544-2967. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

**Кулагин Александр Дмитриевич** – д-р мед. наук, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФГО им. профессора Б.В. Афанасьева, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-9589-4136. E-mail: kulagingem@rambler.ru

**Багненко Сергей Федорович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-6380-137X. E-mail: rector@1spbgmu.ru.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, число которых увеличивается в последние годы.

Заболеваемость в мире оценивается в 10% населения. Данные нозологии характеризуются нарушением толерантности к собственным ан-

тигенам, обусловленным не только генетическими факторами, но и факторами окружающей среды. Для аутоиммунных заболеваний характерна активация в норме покоящихся клеток, которые избегают процессов ауторегуляции, в результате чего развивается воспаление и последующее повреждение органов-мишеней. Несмотря на то, что клинический фенотип АИЗ широко варьирует, эти состояния имеют некоторые общие иммунопатологические механизмы [1-3], что, в свою очередь, позволяет ожидать эффекта от одного метода лечения, который рассматривается в данной работе.

Влияние рефрактерного течения аутоиммунной патологии на качество жизни пациента обусловлено не только продолжительностью и выраженностью симптомов, но и наличием многочисленных побочных эффектов проводимой терапии. С тех пор, как с середины двадцатого века в терапии данных нозологий стали широко применяться препараты, модифицирующие развитие болезни (болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) и т.п.), они, в сочетании с глюкокортикоидами (ГКС), стали краеугольным камнем в лечении большого числа аутоиммунных заболеваний. Однако данные препараты неспецифичны и могут вызывать серьезные, в том числе жизнеугрожающие осложнения, а их эффективность зачастую не соответствует заявленной [4].

В последние годы становится очевидным, что только эрадикация клеток, секрецирующих медиаторы воспаления, а не блокада секрецииемых цитокинов, способна обеспечить длительную ремиссию заболевания [5]. Это способствовало появлению методов клеточной терапии, направленных на восстановление толерантности к собственным антигенам. Среди них – высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [1, 2, 6].

ВИСТ-АТГСК традиционно входит в стандарты лечения онкологической и гематологической патологии, неопластических заболеваний, а также тяжелых иммунодефицитных состояний [7, 8]. В то же время для лечения тяжелых АИЗ, рефрактерных к традиционной терапии, ВИСТ-АТГСК впервые (в том числе и в нашей стране) была применена еще в 1990-х гг. [9-14].

На протяжении последних 20 лет было показано, что ВИСТ-АТГСК позволяет эффективно достичь стабилизации заболевания, прежде всего при таких нозологиях, как рассеянный склероз и системная склеродермия. А благодаря тщательному отбору пациентов, редукции токсичности протоколов цитостатической терапии, процедура ВИСТ-АТГСК стала более безопасной

и насчитывает уже более 15000 случаев в мире. При корректной селекции пациентов метод способствует развитию стойкой ремиссии без последующей иммуносупрессивной терапии [15-17]. Воздействие ВИСТ-АТГСК на иммунную систему включает коррекцию врожденного и приобретенного иммунитета с последующим формированием обновленного аутотолерантного иммунного контроля, функциональным обновлением регуляторных Т- и В-клеток, в результате чего и происходит своеобразная «перезагрузка иммунной системы» [1, 2, 18]. Более подробно этапы ВИСТ-АТГСК и возможные нежелательные явления были описаны в других работах [19, 20].

*ВИСТ-АТГСК при системной склеродермии (ССД) – редкого системного заболевания соединительной ткани, характеризующегося обширным, прогрессирующим фиброзным поражением кожи, а также внутренних органов.*

Патофизиология ССД представляет собой прогрессирующий процесс, связанный, в первую очередь, с микрососудистым повреждением. Следствием васкулопатии является активация клеток иммунной системы (ТК, В-клетки, плазмоцитоидные дендритные клетки), прежде всего, за счет выработки эндотелиоцитами моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1) и VCAM-1. В результате этого происходит увеличение числа воспалительных клеток, секрецирующих ИЛ-3 и ИЛ-13, а также снижение количества и функциональной способности свободно циркулирующих Т-регуляторных клеток. С другой стороны, активация В-клеток приводит к выработке специфических аутоантител к ядерным, цитоплазматическим и внеклеточным антигенам [21, 22].

Несмотря на то, что дисфункция иммунной системы и воспаление играют ключевую роль в патогенезе ССД, эффективность используемой иммуносупрессивной терапии, прежде всего ГКС и циклофосфамида, весьма ограничена. Традиционная терапия при диффузной склеродермии дает лишь кратковременный положительный эффект, но не улучшает прогноз заболевания [23].

ВИСТ-АТГСК впервые была применена для лечения ССД в 1997 году и на сегодняшний день рассматривается в качестве последней терапевтической линии. К настоящему времени проведено большое число исследований (из них 3 рандомизированных), показавших, что ВИСТ-АТГСК приводит к лучшей выживаемости, улучшению качества жизни, уменьшению поражения кожи и стабилизации функции легких и легочной гипертензии при сравнении с традиционной иммуносупрессивной терапией [24].

В течение двухлетнего периода наблюдения в исследовании ASSIST у всех (10) пациентов после ВИСТ-АТГСК отмечалось уменьшение

кожных изменений и улучшение функции легких. У 8 из 9 пациентов, получавших традиционную терапию ЦФ, выявлялась прогрессия заболевания [25]. В исследовании ASTIS (156 пациентов с диффузной ССД) была проведена сравнительная оценка ВИСТ-АТГСК и терапии циклофосфамидом (ЦФ) с ежемесячным введением в течение 12 месяцев. Клинический ответ в группе ВИСТ-АТГСК был значимо выше, что позволило добиться более высоких показателей выживаемости в целом в течение последующих 10 лет при сравнении с контрольной группой [26]. По результатам исследования SCOT также было продемонстрировано преимущество метода в долгосрочной бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с ССД при сравнении с терапией ЦФ [23].

Таким образом, ВИСТ-АТГСК следует рассматривать для пациентов с тяжелым, прогрессирующим течением ССД с высоким риском развития органной недостаточности, несмотря на проводимую иммunoупрессивную терапию, после детального обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основной задачей дальнейших исследований является разработка и усовершенствование немиелоаблативного режима кондиционирования (РК) при ВИСТ-АТГСК с целью уменьшения возможных токсических эффектов [1, 27, 28].

*ВИСТ-АТГСК при системной красной волчанке (СКВ).* СКВ является мультифакторным заболеванием. В настоящее время идентифицировано более 50 генов или локусов генома, ассоциированных с СКВ, большинство из которых кодируют белки, так или иначе связанные с функционированием иммунной системы. Данные гены связаны с образованием аутоантител, активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа [29]. В результате взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенами на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК) происходит снижение выработки Т-лимфоцитами ИЛ-2 и увеличение продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-23, приводящее к образованию мононуклеарных клеток, тогда как ИЛ-17 и ИЛ-21 – Т-лимфоцитов. Кроме того, в результате взаимодействия Т-лимфоцитов посредством CD40 лиганды (CD154) с В-лимфоцитами происходит активация последних и выработка ими определенных аутоантител и цитокинов.

Несмотря на значительные достижения в подходах к лечению СКВ, терапия данного заболевания является сложной задачей как ввиду рефрактерного течения, так и наличия большого числа побочных эффектов стандартных методов. Ввиду данных обстоятельств, в качестве альтернативного терапевтического подхода при рефрактерном течении СКВ в 1997 году в Италии была успешно проведена ВИСТ-АТГСК [30].

С тех пор проведено большое число исследований, (фаза I/II) охватывающих порядка 300 пациентов по всему миру [31]. Примечательно, что у ответивших на данный вид лечения пациентов, полностью исчезли проявления заболевания, а уровень специфических антител преимущественно нормализовался. Вероятность пятилетней безрецидивной выживаемости составила 50%, что также подтверждается и результатами пилотных исследований [26, 32-34].

В дальнейшем были опубликованы данные 10-летнего периода наблюдения пациентов с СКВ после ВИСТ-АТГСК в сравнении с традиционной терапией, согласно которым выживаемость без прогрессии заболевания составила 68%-86%, а смертность, ассоциированная с ВИСТ-АТГСК, не превышала 2%. В группе пациентов, ответивших на терапию, отмечалось отсутствие клинических проявлений заболевания, нормализация уровня антител к дsДНК, регресс протеинурии у пациентов с волчаночным нефритом, уменьшение отложений иммунных комплексов в контрольных нефробиопсиях [35, 36].

Основываясь на имеющемся опыте, предполагаем, что кандидатами для проведения ВИСТ-АТГСК при СКВ следует рассматривать пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания с частыми рецидивами (BILAG категория А), со стойкой стероидной зависимостью, по крайней мере в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию с использованием микофенолата мофетила или циклофосфамида в сочетании или без анти-CD20 препаратами или другими моноклональными антителами, с подтвержденным органным поражением или СКВ с рефрактерным течением заболевания [1].

*ВИСТ-АТГСК при ревматоидном артите (РА).* РА по праву считается иммунно- и, вероятно, геноопосредованным заболеванием. Безусловный вклад вносят Т-клетки в антиген-зависимую инициацию и поддержание патологического процесса. Т-клетки (CD45RO) в большом количестве присутствуют в синовиальной оболочке в активированном состоянии. Тесный контакт Т-клеток-памяти с богатой цитокинами (ИЛ-15, ИЛ-7, ИЛ-6) синовиальной средой может индуцировать взаимодействие между CD45RO<sup>+</sup> Т-клетками памяти и макрофагами, приводя к последующему высвобождению последними цитокинов и хемокинов. Высказываются предположения, что стадии пре-РА могут быть инициированы Т-хелперами 17 типа. Однако с учетом результата некоторых исследований таргетная терапия против ИЛ-17 оказалась не столь эффективна, как при псориазе и спондилоартритах. Существуют данные, указывающие на то, что неадекватная функция Т-регуляторных клеток при РА, как раз и может корректироваться терапией блокаторами ФНО [34, 37].

К основным видам терапии РА в настоящее время можно отнести нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), БМАРП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) блокаторы янус-киназ, а также биологические препараты (блокаторы ФНО, ИЛ-6, CD19, CD20, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов). Однако отсутствие должного ответа на терапию, побочные эффекты данных препаратов могут ограничивать их применение, в связи с чем в качестве альтернативного метода лечения может рассматриваться ВИСТ-АТГСК.

Согласно данным нескольких ранних исследований (опубликованных до появления биологических препаратов, в том числе блокаторов ФНО), включенных в регистры EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) и ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry) (76 пациентов из 15 центров), было установлено, что после ВИСТ-АТГСК отмечалась высокая частота персистирующего течения заболевания или его рецидивы в течение 6 месяцев. Однако повторное назначение ранее использованных или новых БМАРП приводило в большинстве случаев к контролю заболевания, причем у 67% пациентов данный ответ на лечение сохранялся в течение 18 месяцев. Интересно отметить, что пациенты с серонегативным РА имели значительно лучший ответ при сравнении с группой с серопозитивным РА [38].

В одном из исследований после ВИСТ-АТГСК достоверно отмечалось замедление прогрессирования поражения суставов в течение 1-2 лет. Была отмечена довольно низкая смертность в группе после ВИСТ-АТГСК, не превышающая 2,8%, а клиническое улучшение после ВИСТ-АТГСК ассоциировалось с уменьшением макро- и микроскопических признаков синовита [39]. На фоне инвазии суставов CD4 клетками в конечном итоге можно ожидать рецидив заболевания, однако, по данным исследования Verburg R.J. et al., пациенты, ответившие на ВИСТ-АТГСК, имели исходно более высокий уровень маркеров Т-клеток в синовиальной оболочке [40].

Имеющиеся данные подтверждают представление об относительной безопасности и низкой смертности, ассоциированной с лечением среди пациентов с РА после ВИСТ-АТГСК, в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями, а также о большей эффективности данного вида лечения при серонегативном РА.

*ВИСТ-АТГСК при сахарном диабете 1 типа – полигенное заболевание, для лечения которого пожизненно используется инсулинотерапия [41]. СД 1 типа является органоспецифическим АИЗ с преимущественным вкладом нарушений клеточного иммунитета. В патогенезе первичным триггером являются цитотоксические Т-лимфоциты, в результате активации*

которых возникает выборочная аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ), в результате чего возникает дефицит выработки инсулина. Как правило, у пациентов в дебюте СД 1 типа (около 5 недель от постановки диагноза) обнаруживается поражение порядка 30-40% островковых клеток. Объем сохранных  $\beta$ -клеток в дебюте имел бы большое клиническое значение при остановке прогрессирования заболевания [42].

Результаты ряда исследований показали, что ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения недавно манифестирувшего СД 1 типа [43]. В результате применения метода иммунной реконституции снижается аутоагрессивность иммунной системы против собственных  $\beta$ -клеток [44]. При этом в случае прекращения их разрушения на ранней стадии возможно достижение ремиссии на неопределенный период.

По данным исследования DCCT, у пациентов с более высокими уровнями С-пептида, переживших фазу «медового месяца», выявлено уменьшение рисков микроциркуляторных осложнений [45]. С учетом потенциально большей эффективности ВИСТ-АТГСК в сравнении со стандартной терапией можно ожидать аналогичный эффект от длительного периода инсулиновозависимости.

Первый опыт применения метода трансплантации при диабете 1 типа был показан в 2007 г. в Бразилии [46-50]. За последующие годы была показана эффективность ВИСТ-АТГСК в отношении улучшения гликемического контроля пациентов с СД 1 типа, а также достижения временной полной инсулиновозависимости на определенный срок [51, 52]. Показано, что в случае недостижения полной инсулиновозависимости, пациенты, вынужденные вернуться к инъекциям после прекращения ремиссии, применяли значимо более низкие дозы инсулина. Также отмечено снижение уровня АТ-GAD и  $HbA_1c < 7\%$  (минимум на 6 месяцев) и нарастание уровня С-пептида, являющегося наиболее важным параметром успешной трансплантации (в свою очередь, предиктором потенциальной неудачи рассматривается диабетический кетоацидоз в анамнезе). С более короткой ремиссией потенциально ассоциированы два анамнестических фактора – высокий уровень фактора некроза опухолей- $\alpha$  и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Поэтому вероятным кандидатом для проведения ВИСТ-АТГСК с потенциально высоким эффектом от метода будет пациент с СД 1 типа, диагностированным не более чем за 1,5 мес. до процедуры, с высоким уровнем С-пептида и без диабетического кетоацидоза в анамнезе [53]. Наибольший период инсулиновозависимости наблюдался у пациентов младше 16 лет и при

уровне С-пептида <1,5 нг/мл и ФНО- $\alpha$  <3,5 пг/мл [49].

Таким образом, применение ВИСТ-АТГСК обосновано и потенциально эффективно в лечении СД 1 типа [54, 55]. Поддержание собственной секреторной активности ПЖ после иммунной реконституции способствует удовлетворительному гликемическому контролю, а также остановке и профилактике отдаленных осложнений. Применение метода может быть экономически выгоднее, чем длительное применение инсулиновой терапии и средств контроля гликемии, а также лечение осложнений диабета [56].

**ВИСТ-АТГСК при болезни Крона.** Современные данные подтверждают увеличение частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), также отмечается более агрессивное течение болезни Крона (БК) [57-59]. Несмотря на успехи ГИБТ и малых молекул в лечении тяжелой БК, их эффективность сохраняется в течение 12 мес. у 25%-50% [60-63]. При переходе на вторую линию терапии частота ответа снижается, и в итоге 80% пациентов вынуждены подвергаться хирургическому вмешательству [60-62], однако повторное вмешательство требуется 30% из них [64].

БК является заболеванием с генетической предрасположенностью, вследствие чего иммунная перезагрузка за счет аллогенной ТГСК выглядела бы логичной, однако применение ВИСТ-АТГСК представляется более целесообразным в отношении «риска-пользы» [65, 66].

Влияние иммунной реконституции на систему приобретенного иммунитета при БК сводится к удалению CD4+ (Th17/Th1) и восстановлению регуляторных Т-лимфоцитов, в том числе Foxp3<sup>+</sup> Treg, из реинфузированных ГСК [67]. Так, у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии БК до процедуры наблюдали доминирующую экспансию отдельных клонов Т-лимфоцитов в слизистой оболочке кишки с формированием поликлонального репертуара Т-клеточных рецепторов после реконституции [68]. Обновление популяции В-лимфоцитов может быть связано с восстановлением аутотолерантности как результат обновления репертуара рецепторов В-лимфоцитов и увеличение продукции ИЛ-10 В-регуляторными клетками [69]. У пациентов, ответивших эндоскопической ремиссией на трансплантацию, в слизистой оболочке кишки происходит значительное снижение общего содержания Т-клеток памяти, нейтрофилов и макрофагов [70]. ВИСТ-АТГСК имеет дополнительное значение в регенерации слизистой оболочки кишки [18, 71, 72].

Согласно регистра ЕВМТ, в период с 1994 по 2021 гг. доля трансплантаций при БК составила 6,13% от общего количества всех выполненных процедур [43, 73-84].

Рандомизированное многоцентровое исследование ASTIC показало большую эффективность с точки зрения эндоскопической ремиссии (заживление язв): 34,8% против 9,1% в контрольной группе. Более 60% пациентов после ВИСТ-АТГСК, по сравнению с 23% (n=5), не требовали приема поддерживающей терапии в течение последующих 12 недель [85]. Большинству пациентов из группы сравнения после завершения исследования ASTIC была проведена ВИСТ-АТГСК [86]. В исследовании по оценке эффективности и безопасности трансплантации при БК у 68% наблюдалась полная ремиссия или значительное улучшение симптомов при медиане наблюдения в 41 месяц (6-174 месяцев), а после ТГСК 27% не потребовали специфической терапии [87].

ВИСТ-АТГСК при БК способен индуцировать клиническую и эндоскопическую ремиссию. Однако в связи с отсутствием полной абляции иммунной системы сохраняется риск обострения в различные сроки после трансплантации. Тем не менее в случаях рецидива БК после ВИСТ-АТГСК наблюдается ответ на стандартные схемы терапии, на которые ранее пациент не отвечал или потерял ответ.

Показаниями к применению ВИСТ-АТГСК при БК являются тяжелое течение болезни Крона с отсутствием ответа на иммуносупрессивные препараты; сохраняющаяся активность заболевания: CDAI>250 в течение 3 мес. до включения в исследование; отсутствие показаний и/или неприемлемость хирургического лечения болезни Крона [88].

**ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе** приводит к деплекции циркулирующих в крови субпопуляций клеток с фенотипами Th<sub>17</sub> и dpTh<sub>1</sub>/Th<sub>17</sub> [89], являющихся главными индукторами последующей демиелинизации после разрушения гематоэнцефалического барьера. Также известно, что аутологичные CD34+ клетки (непосредственно АТГСК) могут участвовать в дифференцировке GFAP-продуцирующих реактивных астроцитов. Через 1-2 года происходит экспансия наивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, имеющих тимическое происхождение, с более широким клonalным разнообразием. Наблюдается увеличение пула регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, способствующих развитию иммунологической толерантности [90]. Особенностью реконституции В-клеток является преобладание «наивного» фенотипа (CD27), тогда как до лимфодеплекции имеет место дисбаланс в сторону провоспалительного профиля. Также наблюдается уменьшение секреции провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-6, ГМ-КСФ и увеличение уровня ИЛ-10. Эти изменения способствуют восстановлению иммунологической аутотолерантности, которая может быть долговременной и при

воспалительных заболеваниях нервной системы [91].

По данным исследования HALT-MS, у пациентов с активной формой ремиттирующего РС (PPC) наблюдалась стойкая клиническая ремиссия в 77% случаев в течение 5-летнего наблюдения [92]. По результатам исследования ASTIMS, количество Т<sub>2</sub>-очагов уменьшилось у 79% пациентов в течение 4-летнего наблюдения после ВИСТ-АТГСК [93]. Высокоинтенсивный РК с бусульфаном показал полную клиническую и радиологическую ремиссию у 84% пациентов при долговременном наблюдении 6,7 (от 3,9 до 12,7) лет [94].

Данные по эффективности ВИСТ-АТГСК по критериям NEDA (No Evidence of Disease Activity) в разных исследованиях указывают на отсутствие клинических обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по данным МРТ в течение трехлетнего наблюдения у 70-94% пациентов в сравнении с 22-48% на фоне стандартной терапии [95-97]. По данным Центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, при PPC метод имеет 100% эффективность при 24-месячном сроке наблюдения после ВИСТ-АТГСК.

В исследовании MIST показано, что с точки зрения безрецидивного/безпрогрессирующего течения РС ВИСТ-АТГСК в 11 раз эффективнее стандартной терапии при оценке через 12 месяцев после инициации лечения [98].

При своевременном применении метода иммунной реконституции и соответствии критериям «вероятного кандидата» для его проведения, ВИСТ-АТГСК может привести к долгосрочной (более 20 лет) ремиссии РС и торможению прогрессии заболевания при конверсии в прогрессирующий тип течения без потребности в применении препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [99-101].

Таким образом, анализ мирового опыта применения ВИСТ-АТГСК при АИЗ позволяет отнести этот метод к высокоэффективной терапии при условии своевременного его применения – на этапе преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами поражения органов и систем-мишеней. В результате тотальной лимфодеплеции и последующей иммунной реконституции возможно подавление воспалительного процесса и, следовательно, профилактика дальнейшего повреждения систем и органов. Последующие исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при аутоиммунных заболеваниях помогут расширить терапевтические возможности лечения пациентов с фульминантными формами АИЗ или рефрактерных к стандартной терапии.

## 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

Полушкин А.Ю. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по неврологии и коррекция по всем нозологиям; Саганова Е.С. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по ревматологии; Черная М.Е. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по эндокринологии; Ганич Е.Г. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по гастроэнтерологии; Залилов Ю.Р. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по методу лечения; Щукина О.Б. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по гастроэнтерологии; Куликов А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Халимов Ю.Ш. – проверка, коррекция, окончательное утверждение для публикации рукописи; Кулагин А.Д. – проверка, коррекция, окончательное утверждение для публикации рукописи; Багненко С.Ф. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alexander T., Farge D., Badoglio M., Lindsay J.O., Muraro P.A., Snowden J.A.; Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun.* 2018;92:35-46. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.002.
- Alexander T., Greco R., Snowden J.A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021;72:215-228. DOI: 10.1146/annurev-med-070119-115617.
- Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009; 33(3-4):197-207. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008.
- Swart J.F., Delemarre E.M., van Wijk F., Boelens J.J., Kuball J., van Laar J.M., Wulfraat N.M. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244-256. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.7.
- Smilek D.E., Ehlers M.R., Nepom G.T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *Dis Model Mech.* 2014;7(5):503-513. DOI: 10.1242/dmm.015099.
- Polushin A.Y., Lopatina E.I., Zalyalov Y.R., Tsynchenko A.A., Totolyan N.A., Kulagin A.D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation for multiple sclerosis: current view. *Cell Ther Transplant* 2022;11(2):6-15. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-6-15.
- Duarte R.F., Labopin M., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Chabannon C., Corbacioglu S., Dreger P., et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours

- and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525-1552. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
8. Афанасьев Б.В., Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Бондаренко С.Н., Быкова Т.А., Власова Ю.Ю., Геворгян А.Г., Голубовская И.К. и др. Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 2-е издание. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2019;8(4):101-145. [Afanashev B.V., Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., Bykova T.A., Vlasova Y.Y., Gevorgian A.G., Golubovskaya I.K., et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019. 2019;8(4): 101-145. *Cellular Therapy and Transplantation* 8(4):101-145 (in Russ.)]. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145. EDN: DWLMJK.
  9. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O., Selleslag D., D'Haeseleer M., De Becker A., Dubois B., et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2018;118(2):161-168. DOI: 10.1007/s13760-018-0905-0.
  10. Burman J., Tolf A., Hägglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):147-155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.
  11. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гильевич А.В., Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Коненкова Л.П. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2002;74(7):22-26. [Sizikova S.A., Lisukov I.A., Kulagin A.D., Kryuchkova I.V., Gilevich A.V., Chernykh E.R., Leplina O.Yu., et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive.* 2002;74(7): 22-26. (in Russ.)]. EDN: NBPLDV.
  12. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А., Мишиников А.А., Рукавицын О.А. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал.* 2008;13(2):11-18 [Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Afanasyev B.V., Lisukov I.A., Kozlov V.A., Miasnikov A.A., Rukavincin O.A., et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal.* 2008;13(2):11-18. (in Russ.)]. EDN: ILJCYP.
  13. Tyndall A., Black C., Finke J., Winkler J., Mertlesmann R., Peter H.H., Gratwohl A. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet.* 1997;349(9047):254. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)64864-7.
  14. Gratwohl A., Tyndall A. Hämatopoietische Stammzelltransplantationen in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten [Hematopoietic stem cell transplants in treatment of autoimmune diseases]. *Z Rheumatol.* 1997;56(4):173-177 (in Germ.). DOI: 10.1007/s003930050032.
  15. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature.* 2005;435(7042):620-627. DOI: 10.1038/nature03728.
  16. Tyndall A., Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(1):1-9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x.
  17. Farge D., Marolleau J.P., Zohar S., Marjanovic Z., Cabane J., Mounier N., Hachulla E., Philippe P., et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol.* 2002;119(3):726-39. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x.
  18. Snowden J.A., Sharrack B., Akil M., Kiely D.G., Lobo A., Kazmi M., Muraro P.A., Lindsay J.O. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist. *Clin Med (Lond).* 2018;18(4):329-334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
  19. Полушкин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022;16(3):53-64. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):53-64. (in Russ.)]. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7. EDN: OPKPZH.
  20. Полушкин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2021;28(4):9-21 [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(4):9-21. (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21. EDN: CXTMUV.
  21. Cutolo M., Soldano S., Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753-764. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
  22. Slobodin G., Rimar D. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):194-201. DOI: 10.1007/s12016-016-8563-6.
  23. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., McSweeney P.A., Pinckney A., Welch B., Mayes M.D., Nash R.A., et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378(1):35-47. DOI: 10.1056/nejmoa1703327.
  24. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic

- diseases. *World J Transplant.* 2016;6(1):199-205. DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.199.
25. Burt R.K., Shah S.J., Dill K., Grant T., Gheorghiade M., Schroeder J., Craig R., Hirano I., et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378(9790):498-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
26. Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., Naraghi K., Marjanovic Z., Larghero J., Schuerwagh A.J., Marijt E.W., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
27. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., Becker M., Kulak A., Allanore Y., Distler O., Clements P., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8): 1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
28. Burt R.K., Farge D. Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(4):189-191. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.34.
29. Deng Y., Tsao B.P. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(5):482-492. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000086.
30. Marmont A.M., van Lint M.T., Gualandi F., Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus.* 1997;6(6):545-548. DOI: 10.1177/096120339700600613.
31. Alexander T., Hiepe F. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: time ready for a paradigm shift? *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):359-361.
32. Jayne D., Passweg J., Marmont A., Farge D., Zhao X., Arnold R., Hiepe F., Lisukov I., et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(3):168-176. DOI: 10.1191/0961203304lu525oa.
33. Burt R.K., Traynor A., Statkute L., Barr W.G., Rosa R., Schroeder J., Verda L., Krošnjar N., et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295(5): 527-35. DOI: 10.1001/jama.295.5.527.
34. Rossetti M., Spreafico R., Consolaro A., Leong J.Y., Chua C., Massa M., Saidin S., Magni-Manzoni S., et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):435-441. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208992.
35. Leng X.M., Jiang Y., Zhou D.B., Tian X.P., Li T.S., Wang S.J., Zhao Y.Q., Shen T., et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):494-499.
36. Cao C., Wang M., Sun J., Peng X., Liu Q., Huang L., Chai Y., Lai K., et al. Autologous peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: the observation of long-term outcomes in a Chinese centre. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):500-507.
37. Benham H., Nel H.J., Law S.C., Mehdi A.M., Street S., Ramnoruth N., Pahau H., Lee B.T., et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(290):290ra87. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa9301.
38. Snowden J.A., Kapoor S., Wilson A.G. Stem cell transplantation in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2008;41(8):625-631. DOI: 10.1080/08916930802198550.
39. Bingham S., Veale D., Fearon U., Isaacs J.D., Morgan G., Emery P., McGonagle D., Reece R., et al. High-dose cyclophosphamide with stem cell rescue for severe rheumatoid arthritis: short-term efficacy correlates with reduction of macroscopic and histologic synovitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):837-839. DOI: 10.1002/art.10093.
40. Verburg R.J., Flierman R., Sont J.K., Ponchel F., van Dreunen L., Levarht E.W., Welling M.M., Toes R.E., et al. Outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis is associated with the composition of synovial T cell infiltration. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1397-1405. DOI: 10.1136/ard.2004.033332.
41. Magliano D.J., Boyko E.J.; IDF Diabetes Atlas 10<sup>th</sup> edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
42. Ilonen J., Lempainen J., Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-650. DOI: 10.1038/s41574-019-0254-y.
43. Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(7):1055-1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
44. Fiorina P., Voltarelli J., Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev.* 2011;32(6):725-754. DOI: 10.1210/er.2011-0008.
45. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):517-523. DOI: 10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001.
46. Voltarelli J.C., Couri C.E., Straciari A.B., Oliveira M.C., Moraes D.A., Pieroni F., Coutinho M., Malmegrim K.C., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007;297(14):1568-1576. DOI: 10.1001/jama.297.14.1568.
47. Couri C.E., Oliveira M.C., Straciari A.B., Moraes D.A., Pieroni F., Barros G.M., Madeira M.I., Malmegrim K.C., et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly di-

- agnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1573-1579. DOI: 10.1001/jama.2009.470.
48. Li L., Shen S., Ouyang J., Hu Y., Hu L., Cui W., Zhang N., Zhuge Y.Z., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves  $\beta$ -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1729-1736. DOI: 10.1210/jc.2011-2188.
  49. Xiang H., Chen H., Li F., Liu J., Su Y., Hao L., Wang F., Wang Z., et al. Predictive factors for prolonged remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(11):1638-1645. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.07.006.
  50. Cantú-Rodríguez O.G., Lavalle-González F., Herrera-Rojas M.Á., Jaime-Pérez J.C., Hawing-Zárate J.Á., Gutiérrez-Aguirre C.H., Mancias-Guerra C., González-Llano O., et al. Long-Term Insulin Independence in Type 1 Diabetes Mellitus Using a Simplified Autologous Stem Cell Transplant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2141-2148. DOI: 10.1210/jc.2015-2776.
  51. Ye L., Li L., Wan B., Yang M., Hong J., Gu W., Wang W., Ning G. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):90. DOI: 10.1186/s13287-017-0542-1.
  52. Zhang J., Hu M., Wang B., Gao J., Wang L., Li L., Chen S., Cui B., et al. Comprehensive assessment of T-cell repertoire following autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type 1 diabetes using high-throughput sequencing. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1229-1237. DOI: 10.1111/pedi.12728.
  53. van Meegen K.M., van 't Wout E.T., Forman S.J., Roep B.O. A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2018;9:690. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00690.
  54. Karnell F.G., Lin D., Motley S., Duhen T., Lim N., Campbell D.J., Turka L.A., Maecker H.T., et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):268-278. DOI: 10.1111/cei.12985.
  55. Massey J.C., Sutton I.J., Ma D.D.F., Moore J.J. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Front Immunol*. 2018;9:410. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00410.
  56. Snarski E., Szmurlo D., Hałaburda K., Król M., Urbanowska E., Milczarczyk A., Franek E., Wiktor-Jedrzejczak W. An economic analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in the treatment of new onset type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):881-888. DOI: 10.1007/s00592-015-0724-1.
  57. Lakatos P.L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102-6108. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
  58. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
  59. Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L., Mak J.W.Y., Kaplan G.G., Ng S.C., Wilson D.C., Cameron F., et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Dis-
  - ease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147-1159.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
  60. Meade S., Luber R.P., Tamilarasan G., Dinneen E., Irving P.M., Samaan M.A. Emerging Treatments for Crohn's Disease: Cells, Surgery, and Novel Therapeutics. *EMJ*. 2021;6(1):49-58.
  61. Falloon K.A., Fiocchi C. Current Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Why and How We Need to Change? *EMJ innov*. 2022;6(1):40-49. DOI: 10.33590/emjinnov/21-00134.
  62. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
  63. Peyrin-Biroulet L., Panaccione R., Louis E., Atreya R., Rubin D.T., Lindsay J.O., Siffledean J., Lukin D.J., et al. Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):2096-2106. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.02.026.
  64. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
  65. Snowden J.A., Panés J., Alexander T., Allez M., Ardizzone S., Dierickx D., Finke J., Hasselblatt P., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) in Severe Crohn's Disease: A Review on Behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):476-488. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx184.
  66. Reider S., Binder L., Fürst S., Hatzl S., Blesl A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? *Cells*. 2022;11(21):3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
  67. Pockley A.G., Lindsay J.O., Foulds G.A., Rutella S., Gribben J.G., Alexander T., Snowden J.A. Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: Current Status and Future Directions. A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators. *Front Immunol*. 2018;9:646. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00646.
  68. Le Bourhis L., Corraliza A.M., Auzolle C., Ricart E., Hawkey C.J., Lindsay J.O., Clark M.M., Rogler G., et al. Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S613-S614. DOI: 10.1016/s0016-5085(17)32180-7.
  69. Alexander T., Arnold R., Hiepe F., Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):53-57.
  70. Corraliza A.M., Ricart E., López-García A., Carme Masamunt M., Veny M., Esteller M., Mayorgas A., Le Bourhis L., et al. Differences in Peripheral and Tissue Immune Cell Populations Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):634-647. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy203.

71. Kavanagh D.P., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues. *Stem Cell Rev Rep.* 2011;7(3):672-682. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
72. DiNicola C.A., Zand A., Hommes D.W. Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(5):555-564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1305355.
73. Burt R.K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood.* 2003;101(5):2064-2066. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
74. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H., Schmitt-Graeff A., Ruf G., Rasenack J., Finke J. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(3):337-340. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.
75. Scimè R., Cavallaro A.M., Tringali S., Santoro A., Rizzo A., Montalbano L., Casà A., Cottone M. Complete clinical remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):892-894. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
76. Oyama Y., Craig R.M., Traynor A.E., Quigley K., Statkute L., Halverson A., Brush M., Verda L., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(3):552-563. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
77. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S., Onida F., Della Volpe A., Clerici M., Usardi P., Greco S., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(2):211-217. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
78. Burt R.K., Craig R.M., Milanetti F., Quigley K., Gozdzik P., Bucha J., Testori A., Halverson A., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010;116(26):6123-6132. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
79. Hommes D.W., Duijvestein M., Zelinkova Z., Stokkers P.C., Ley M.H., Stoker J., Voermans C., van Oers M.H., et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):543-549. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
80. Clerici M., Cassinotti A., Onida F., Trabattoni D., Annaloro C., Della Volpe A., Rainone V., Lissoni F., et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(12):946-952. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
81. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G., Tsiaousi E., Michael S., Zavos C., Anastasiadou K., Stergiopoulos C., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):275-276. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
82. Hasselblatt P., Drogatz K., Potthoff K., Bertz H., Kruis W., Schmidt C., Stallmach A., Schmitt-Graeff A., et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):725-735. DOI: 10.1111/apt.12032.
83. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A., Marín P., Barastegui R., Salas A., Ribas V., Feu F., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn's Disease: Efficacy in a Single-Centre Cohort. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1161-1168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx054.
84. Hernanz N., Sierra M., Volpato N., Núñez-Gómez L., Mesonero F., Herrera-Puente P., García-Gutiérrez V., Albillas A., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(1):16-22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
85. Hawkey C.J., Allez M., Clark M.M., Labopin M., Lindsay J.O., Ricart E., Rogler G., Rovira M., et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2524-2534. DOI: 10.1001/jama.2015.16700.
86. Lindsay J.O., Allez M., Clark M., Labopin M., Ricart E., Rogler G., Rovira M., Satsangi J., et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):399-406. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
87. Brierley C.K., Castilla-Llorente C., Labopin M., Badoglio M., Rovira M., Ricart E., Dierickx D., Vermeire S., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes From the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1097-1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
88. Ганич Е.Г., Щукина О.Б., Полушкин А.Ю., Залилов Ю.Р., Куликов А.Н., Добронравов В.А., Кулагин А.Д. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;(2):11-24. [Ganich E.G., Shchukina O.B., Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Kulikov A.N., Dobronravov V.A., Kulagin A.D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in crohn disease: literature review. *New St. Petersburg medical records.* 2024;(2):11-24 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24. EDN: OXALXM.
89. Darlington P.J., Touil T., Doucet J.S., Gaucher D., Zeidan J., Gauchat D., Corsini R., Kim H.J., et al.. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol.* 2013;73(3):341-354. DOI: 10.1002/ana.23784.
90. Arruda L.C., Lorenzi J.C., Sousa A.P., Zanette D.L., Palma P.V., Panepucci R.A., Brum D.S., Barreira A.A., et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):380-389. DOI: 10.1038/bmt.2014.277.
91. Mancardi G., Sormani M.P., Muraro P.A., Boffa G., Saccardi R. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation

- as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(3):245-255.  
DOI: 10.1177/1352458517742532.
92. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K., Popat U., Devine S.M., Griffith L.M., Muraro P.A., Openshaw H., et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):159-169. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
93. Mancardi G.L., Sormani M.P., Gualandi F., Saiz A., Carreras E., Merelli E., Donelli A., Lugaresi A., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology.* 2015;84(10):981-988.  
DOI: 10.1212/WNL.0000000000001329.
94. Atkins H.L., Bowman M., Allan D., Anstee G., Arnold D.L., Bar-Or A., Bence-Bruckler I., Birch P., et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016;388(10044):576-585.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
95. Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L., Bowen J.D., Farge D., Fassas A., Freedman M.S., Georges G.E., et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):459-469.  
DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
96. Zhukovsky C., Sandgren S., Silfverberg T., Einarsdotir S., Tolf A., Landtblom A.M., Novakova L., Axelson M., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(2):189-194. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323992.
97. Brittain G., Petrie J., Duffy K.E.M., Glover R., Hullock K., Papaioannou D., Roldan E., Beecher C., et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab or cladribine in relapsing remitting multiple sclerosis (StarMS): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2024;14(2):e083582.  
DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083582.
98. Burt R.K., Balabanov R., Burman J., Sharrack B., Snowden J.A., Oliveira M.C., Fagius J., Rose J., et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(2):165-174.  
DOI: 10.1001/jama.2018.18743.
99. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D., Greco R., Jessop H., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283-306.  
DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.
100. Polushin A.Y., Tsynchenko A.A., Zalyalov Y.R., Lopatinina E.I., Totolyan N.A., Kulagin A.D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: side effects and the tools of their reduction. *Cell Ther Transplant.* 2022;11(3-4):25-35.  
DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-4-25-35.
101. Muraro P.A., Mariottini A., Greco R., Burman J., Iacobaeus E., Inglese M., Snowden J.A., Alexander T., et al; Attendees of the ECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol.* 2025. DOI: 10.1038/s41582-024-01050-x.

**Для цитирования:** Полушин А.Ю., Саганова Е.С., Черная М.Е., Ганич Е.Г., Залялов Ю.Р., Шукина О.Б., Куликов А.Н., Халимов Ю.Ш. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как эффективный метод лечения аутоиммунных заболеваний. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):38-49.  
DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/05. EDN: ONBMSX.

Поступила в редакцию 22.02.2025  
Подписана в печать 25.10.2025

## HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS AN EFFECTIVE METHOD FOR TREATING AUTOIMMUNE DISEASES

© Polushin A.Yu., Saganova E.S., Chernaya M.E., Ganich E.G., Zalyalov Yu.R., Shchukina O.B., Kulikov A.N., Khalimov Yu.Sh., Kulagin A.D., Bagnenko S.F.

First Saint-Petersburg State Medical University named after ac. I.P. Pavlov (ac. I.P. Pavlov FSPbSMU)  
6-8, Leo Tolstoy Str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

To date, data have been accumulated indicating the high efficiency of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) and the possibility of maintaining and improving the quality of life of patients with autoimmune diseases (AIDs) after it. The experience of using HDIT-AHSCT in the world by 2025 is 30 years, in our country - 27 years. However, despite this, the method is still considered experimental and is not included in the Clinical Guidelines for the relevant nosologies.

**Objective** – to present an effective potentially single-use method for the treatment of AIDs; to describe the world experience of using HDIT-AHSCT in the treatment of some AIDs. The article describes the application points and capabilities of the immune reconstitution method for stabilizing and treating severe autoimmune diseases such as systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis.

Thus, HDIT-AHSCT is a highly effective method for treating aggressive and refractory forms of AIDs, provided that it is used in a timely manner - at the stage of predominance of active autoimmune inflammation over the processes of damage to target organs and systems.

**Keywords:** systemic scleroderma; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; Crohn's disease; type 1 diabetes mellitus; multiple sclerosis; high-dose immunosuppressive therapy; hematopoietic stem cells; transplantation.

**Polushin Alexey Yu.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8699-2482. E-mail: alexpolushin@yandex.ru (the author responsible for the correspondence)

**Saganova Elena S.** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrological Department No. 1 of the Clinic "Research Institute of Nephrology" of the NCIC, nephrologist, rheumatologist at the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with the clinic, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9850-1107. E-mail: nephrolg1985@gmail.com

**Chernaya Maria E.** – Assistant at the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology at the Academician G.F. Lang Clinic, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6567-6990. E-mail: mashaeatworld@gmail.com

**Ganich Ekaterina G.** – Gastroenterologist at the IBD office of the polyclinic with KDC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1376-4651. E-mail: dr.ganich@yandex.ru

**Zalyalov Yuri R.** – Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases of the NCC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3881-4486. E-mail: yz21@mail.ru

**Shchukina Oksana B.** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of the IBD Polyclinic with KDC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8402-0743. E-mail: burmao@gmail.com

**Khalimov Yuri Sh.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Faculty Therapy with a course in endocrinology, cardiology with the clinic named after Academician G.F. Lang, Vice-rector for Medical Work, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation, Chief Endocrinologist of the St. Petersburg Medical Center. ORCID: 0000-0002-7755-7275. E-mail: yushkha@gmail.com

**Kulikov Alexander N.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the NCIC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4544-2967. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

**Kulagin Alexander D.** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with a course in Pediatric Oncology of Professor B.V. Afanasyev, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9589-4136. E-mail: kulagingem@rambler.ru

**Bagnenko Sergey F.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6380-137X. E-mail: rector@1spbgmu.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

Polushin A.Yu. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on neurology and correction for all nosologies; Saganova E.S. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on rheumatology; Chernaya M.E. – literature analysis; preparation of a

draft manuscript on endocrinology; Ganich E.G. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on gastroenterology; Zalyalov Yu.R. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on the treatment method; Shchukina O.B. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on gastroenterology; Khalimov Yu.Sh. – verification, correction, final approval for the publication of the manuscript; Kulikov A.N. – verification of critically important intellectual content; Kulagin A.D. – verification, correction, final approval for the publication of the manuscript; Bagnenko S.F. – final approval for the publication of the manuscript.

Received 22.02.2025

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Polushin A.Yu., Saganova E.S., Chernaya M.E., Ganich E.G., Zalyalov Yu.R., Shchukina O.B., Kulikov A.N., Khalimov Yu.Sh., et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation as an effective method for treating autoimmune diseases. *Humans and their health*. 2025;28(3):38–49. DOI: 10.21626/hestnik/2025-3/04. EDN: ONBMSX.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МАТЕРИ И ЕЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ МАССЫ НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ

© Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А.

**Кировский государственный медицинский университет (Кировский ГМУ)**

Россия, 610998, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, д. 112

**Цель** – изучить совместное влияние перенесенных заболеваний матери во время беременности и ее антропометрических показателей (ИМТ) до зачатия на массу тела новорожденного в региональном аспекте.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование данных 5477 беременных женщин, наблюдавшихся в Кировском областном клиническом перинатальном центре в 2016-2022 гг. Выделены две основные группы: женщины с заболеваниями ( $n=1243$ ) и без заболеваний ( $n=4234$ ). Дополнительно все участницы были распределены по уровням ИМТ (ниже нормы, нормальный, повышенный). Исключались случаи многоплодной беременности, ожирения (ИМТ  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) и неполноты данных. Для анализа использовали описательную статистику, ANOVA, множественную линейную и логистическую регрессию.

**Результаты.** Установлено, что заболевания матери (гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность) статистически значимо снижали массу новорожденного ( $p<0,001$ ). Низкий ИМТ ( $<18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) усиливал негативное влияние заболеваний, увеличивая риск рождения детей с гипотрофией. При повышенном ИМТ ( $25,0-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) масса новорожденных возрастала на 8-10%, частично компенсируя отрицательные эффекты заболеваний.

**Заключение.** Перенесенные заболевания и ИМТ матери являются важными факторами, определяющими массу тела новорожденного. Выявленная взаимосвязь подчеркивает значимость персонализированного подхода к ведению беременности, включая контроль за здоровьем и оптимизацию антропометрических показателей матери для снижения рисков гипотрофии и улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** масса новорожденного; ИМТ матери; заболевания при беременности; гипотрофия плода; ретроспективное исследование; перинатальные исходы; персонализированный подход.

**Иутинский Эдуард Михайлович** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Кировский ГМУ, г. Киров. ORCID iD: 0000-0001-5641-0269. E-mail: iutinskiy@ya.ru (автор, ответственный за переписку).

**Железнов Лев Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, ректор, Кировский ГМУ, г. Киров. ORCID iD: 0000-0001-8195-0996. E-mail: rector@kirovgma.ru

**Дворянский Сергей Афанасьевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Кировский ГМУ, г. Киров. ORCID iD: 0000-0002-5632-0447. E-mail: Kf1@kirovgma.ru

Масса тела новорожденного является одним из ключевых показателей, отражающих не только перинатальное здоровье, но и долгосрочные перспективы физического и когнитивного развития ребенка. Нормальная масса новорожденного предполагает благоприятное течение беременности и эффективное функционирование плацентарно-эмбриональной системы, тогда как ее отклонения могут свидетельствовать о наличии патологических процессов, влияющих как на плод, так и на мать [1-3]. В современной медицине внимание к раннему выявлению факторов риска снижения массы новорожденного имеет важное значение для разработки профилактических мер и улучшения перинатальных исходов [4-6].

Актуальность исследования обусловлена тем, что разнообразные заболевания, перенесенные матерью во время беременности (такие как гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность), могут приводить к нарушению кровоснабжения и обмена веществ в плаценте, что существенно влияет

на рост и развитие плода [7-9]. При этом недостаточно изучен вопрос о том, как предварительное состояние здоровья матери, выраженное в ее антропометрических параметрах, в частности в индексе массы тела (ИМТ) до зачатия, взаимодействует с перенесенными заболеваниями и каким образом влияет на массу новорожденного [10-12]. Отмечается, что низкий ИМТ может свидетельствовать о дефиците необходимых нутриентов, тогда как повышенный ИМТ, несмотря на потенциальные риски метаболических нарушений, иногда оказывается компенсаторным в случае сопутствующих патологических состояний [13, 14].

На региональном уровне проблема приобретает дополнительное значение ввиду неоднородности демографических, социальных и медицинских условий, что требует учета специфики конкретного региона при оценке факторов риска [15].

Существующие исследования указывают на необходимость комплексного подхода к мониторингу беременных женщин с целью раннего выявления факторов, способных негативно по-

влиять на массу плода. Однако, несмотря на обширную литературу, практически не разработана модель, учитывающая совокупное влияние сопутствующих заболеваний и ИМТ матери на развитие гипотрофии новорожденного. В связи с этим актуальность данного исследования заключается в необходимости создания и аprobации интегрированного подхода, который позволит не только прогнозировать риск возникновения гипотрофии, но и разрабатывать индивидуальные стратегии ведения беременности [7, 10, 15].

Таким образом, данное исследование направлено на детальное изучение влияния перенесенных заболеваний и антропометрических показателей матери на массу новорожденного, что является важным вкладом в область перинатальной медицины и способствует дальнейшей оптимизации практики ведения беременности с учетом индивидуальных характеристик каждой пациентки [5, 11, 13].

Целью данного исследования является установление закономерностей совместного влияния перенесенных заболеваний матери во время беременности и ее антропометрических показателей до зачатия на массу тела новорожденного, а также обоснование значимости персонализированного подхода к ведению беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Дизайн и база исследования.** Настоящее исследование выполнено в формате ретроспективного одноцентрового обсервационного анализа. В его основу легли первичные данные из историй родов и амбулаторных карт беременных женщин, проходивших наблюдение и родоразрешение в Кировском областном клиническом перинатальном центре в период с 2016 по 2022 гг. Данный формат исследования позволил оценить влияние различных факторов, связанных со здоровьем матери (включая антропометрические показатели до беременности и перенесенные заболевания), на массу новорожденных в условиях современной клинической практики.

**Контигент и критерии включения.** В выборку были включены данные 5477 женщин, соответствующих следующим критериям:

- одноплодная беременность с гестационным возрастом на момент родов  $\geq 37$  недель;
- наличие полного объема данных о течении беременности, результатах лабораторно-инструментальных обследований и массе тела новорожденного;
- документированная информация об индексе массы тела (ИМТ) матери до зачатия.

Основные группы исследования:

- труппа с заболеваниями ( $n=1243$ ): матери, у которых во время беременности были диагностированы одно или несколько заболеваний (гипертоническая болезнь, преэклампсия умеренной или тяжелой степени тяжести, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2, фетоплацентарная недостаточность);
- группа практически здоровых ( $n=4234$ ): матери, не имевшие выраженной акушерской и экстрагенитальной патологии в период гестации.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность (во избежание вариабельности массы плодов при одной матери);
- ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) с учетом повышенной частоты сопутствующих метаболических и эндокринных нарушений;
- неполные данные в медицинской документации, отсутствие информации о весе новорожденного или наличии перенесенных заболеваний;
- выраженные хронические системные заболевания матери, оказывающие прямое влияние на массу плода (онкологические заболевания, тяжелые патологии печени, почек, сердечно-сосудистой системы), так как такие патологии могли бы существенно исказить результаты.

**Антропометрические данные и распределение по ИМТ.** При формировании базы данных использовали сведения о росте и массе тела матери, зафиксированные на этапе планирования беременности или не позднее 12-й недели гестации (при отсутствии данных о массе тела до зачатия). По полученным значениям рассчитывали ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), и участниц распределяли на три подгруппы:

1. Низкий ИМТ: <18,5 кг/м<sup>2</sup>.
2. Нормальный ИМТ: 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>.
3. Повышенный ИМТ: 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>.

**Диагностика заболеваний во время беременности.** Гипертоническая болезнь: верифицировалась на основании анамнеза, данных измерения артериального давления в динамике и заключений кардиолога.

**Преэклампсия:** подтверждалась по комплексу клинических и лабораторных признаков (повышение артериального давления, протеинурия, при необходимости – результаты УЗИ и допплерографии).

**Сахарный диабет:** учитывали гестационный сахарный диабет и случаи ранее диагностированного сахарного диабета 1-го или 2-го типа, при которых проводился мониторинг гликемии в течение беременности.

Инфекция SARS-CoV-2: фиксировалась по результатам ПЦР-исследований, а также эпидемиологическому анамнезу и характерной клинической картине, при необходимости – по результатам КТ органов грудной клетки.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН): диагноз устанавливался на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) с допплерометрией, оценки биофизического профиля плода и клинического осмотра (изменения в кровотоке маточно-плацентарного комплекса, задержка внутриутробного развития плода, нарушения структуры плаценты).

*Определение массы тела новорожденного и другие клинические показатели.* Массу тела новорожденного определяли при рождении с точностью 5-10 г с помощью стандартных неонатологических весов, калиброванных согласно требованиям клиники. Дополнительно учитывались такие клинические показатели, как:

- рост новорожденного;
- оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах;
- наличие или отсутствие признаков гипотрофии (задержки внутриутробного развития).

*Методы статистического анализа.* Описательная статистика: для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), а при необходимости – медиану (Me) и межквартильный размах (IQR). Качественные переменные представляли в виде абсолютных чисел и процентов.

Анализ дисперсии (ANOVA): применялся для оценки статистических различий между группами по количественным признакам (например, масса новорожденного в группах, разделенных по ИМТ и/или наличию заболевания). При отсутствии нормального распределения данных использовались непараметрические аналоги (критерий Краскала–Уоллиса).

Множественная линейная регрессия: позволяла выявить относительный вклад каждого фактора (наличие заболевания, значение ИМТ и др.) в формирование массы тела новорожденного. В модель включались предикторы, показавшие статистическую значимость в одновариантном анализе.

Логистическая регрессия: применялась для определения факторов риска рождения ребенка с гипотрофией (задержкой внутриутробного развития). Пороговое значение для классификации детей, как имеющих гипотрофию, определяли по медицинским стандартам (обычно 2 стандартных отклонения от среднего или другие клинические критерии).

Графические методы: диаграммы и таблицы использовали для наглядного представления результатов исследования.

Для расчетов и визуализации данных преимущественно использовали лицензионное программное обеспечение SPSS Statistics (версия 25.0) и Microsoft Excel (Office 2016). Критический уровень статистической значимости устанавливали равным  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки сопоставимости групп был проведен анализ основных демографических и клинических показателей (табл. 1). Средний возраст женщин в исследовании составил  $28,4 \pm 5,2$  года. Среди включенных в исследование беременных 1243 пациентки (22,7%) имели одно или несколько заболеваний и/или осложнений беременности в гестационном периоде (группа 1), а 4234 женщины (77,3%) были практически здоровы (группа 2).

Таким образом, выборка в целом была однородна по основным демографическим показателям и срокам родоразрешения, что дает возможность корректно сопоставлять дальнейшие результаты.

Согласно протоколу исследования, в группе 1 учитывались пациентки, перенесшие следующие заболевания: гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и/или фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Анализ данных показал, что наличие у матери одного или нескольких заболеваний достоверно снижало среднюю массу тела новорожденного ( $p < 0,001$ ).

При этом наиболее выраженное снижение массы новорожденного наблюдалось при преэклампсии, SARS-CoV-2 и ФПН, что, вероятно, связано с нарушением маточно-плацентарного кровотока и ограничением поступления кислорода и питательных веществ плоду (рис. 1).

Полученные данные подтверждают существующие в литературе сведения о негативном воздействии гипертензивных расстройств и диабета на рост плода. Механизм снижения массы во многом объясняется нарушениями микроциркуляции и повышенной инсулинорезистентностью у беременных.

Инфекция SARS-CoV-2 также продемонстрировала значимое влияние на массу плода, что согласуется с результатами иных клинических наблюдений, указывающих на возможные воспалительные изменения в плаценте, эндотелиальную дисфункцию и гипоксию плода.

Таблица 1

Table 1

## Демографические и клинические показатели включенных в исследование женщин

Demographic and clinical indicators of the women included in the study

Показатель Parameter	Группа 1 (n=1243) Group 1	Группа 2 (n=4234) Group 2	p-значение p-value
Возраст, лет (M±SD) Age, years (M±SD)	29.1±5.4	28.2±5.1	0.06
Доля первородящих, % Primiparous, %	48.5	45.7	0.12
Доля повторнородящих, % Multiparous, %	51.5	54.3	0.12
Средний гестационный срок родов, недель Average gestational age at delivery, weeks	38.9±1.2	39.1±1.1	0.08

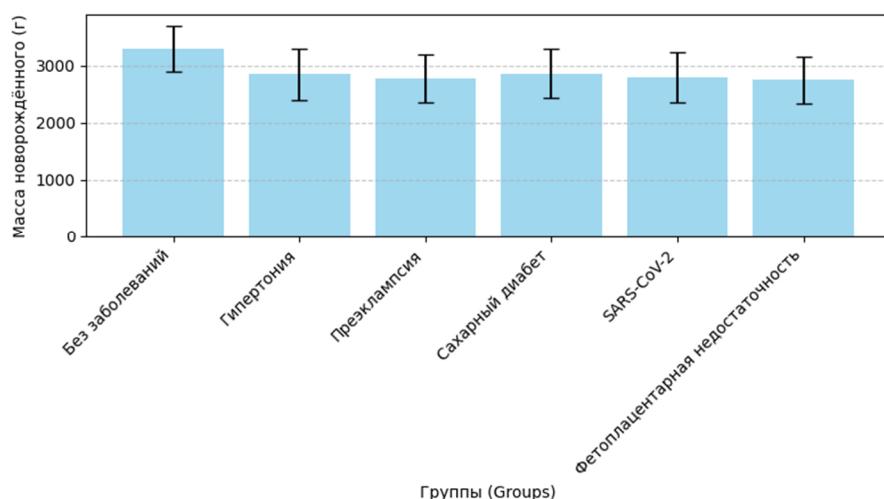


Рис. 1. Средняя масса новорожденных в зависимости от заболеваний матери.

Fig. 1. Average weight of newborns depending on the mother's diseases.

Фетоплацентарная недостаточность выступает одним из ключевых звеньев патогенеза задержки внутриутробного развития (ЗВУР), что подтверждается самой низкой средней массой тела новорожденных ( $2750\pm410$  г) среди всех проанализированных патологий.

На следующем этапе исследования была проведена стратификация пациенток по уровню ИМТ до зачатия. После исключения пациенток с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м $^2$ ) и неполными данными сформировались три подгруппы:

- низкий ИМТ (<18,5 кг/м $^2$ );
- нормальный ИМТ (18,5-24,9 кг/м $^2$ );
- повышенный ИМТ (25,0-29,9 кг/м $^2$ ).

При низком ИМТ матери масса новорожденного была наименьшей ( $3050\pm380$  г), тогда как при повышенном ИМТ наблюдалось достоверное увеличение массы плода ( $3550\pm420$  г). Умеренно повышенный ИМТ в ряде случаев может выступать компенсаторным механизмом в отношении питания плода (рис. 2).

Таким образом, низкий ИМТ матери (<18,5 кг/м $^2$ ) часто ассоциируется с неполнценным питанием и дефицитом микронутриентов, что может негативно сказываться на внутриутробном росте плода.

Повышенный ИМТ матери (25,0-29,9 кг/м $^2$ ) обычно связан с увеличением запасов энергии и более высоким уровнем лептина, что, по-видимому, способствует росту массы плода. При этом не исключены риски гиперинсулинемии и метаболических осложнений, но в рассматриваемой когорте женщин (без ожирения) эти факторы проявлялись в меньшей степени.

Для детального анализа был рассмотрен синергизм (или антагонизм) между заболеваниями и антропометрическим статусом матери. Установлено, что сочетание низкого ИМТ и наличия заболеваний (особенно гипертонической болезни и презклампсии) приводит к наиболее выраженному снижению массы новорожденного (-20% по сравнению с контрольной подгруппой).

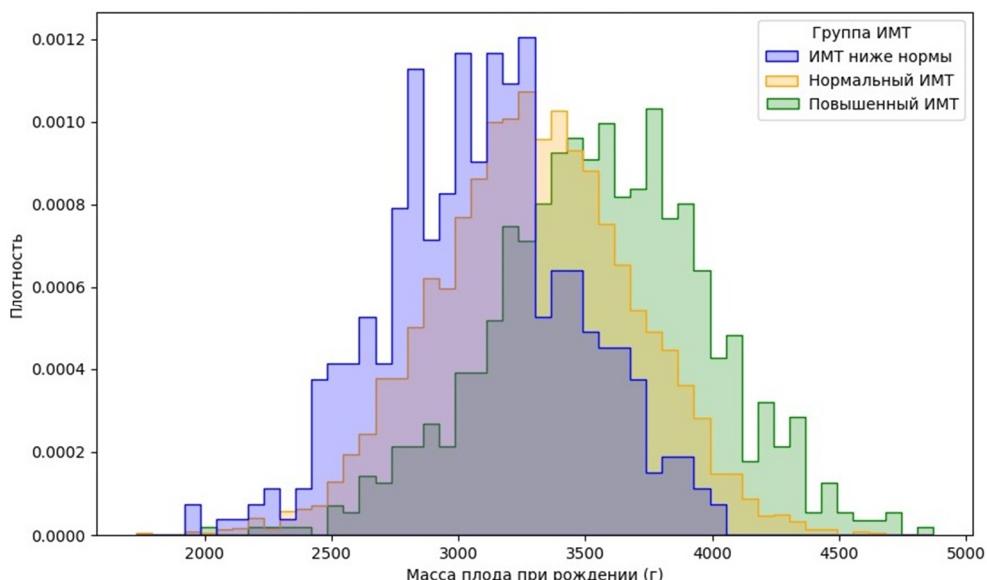


Рис. 2. Распределение массы плода при рождении по группам ИМТ.

Fig. 2. Distribution of fetal weight at birth by BMI groups.

Таблица 2  
Table 2Средняя масса новорожденных при комбинации факторов (ИМТ и заболевания)  
The average weight of newborns with a combination of factors (BMI and disease)

Группа Group	Масса новорожденного (г) (M ± SD) Newborn Weight (g) (M ± SD)	p-значение p-value
Низкий ИМТ + заболевание Low BMI + disease	2700±380	<0.001
Нормальный ИМТ, без заболевания (контроль) Normal BMI, no disease (control)	3300±400	-
Повышенный ИМТ, наличие заболевания High BMI, disease present	3550±420	<0.01

В то же время при повышенном ИМТ негативные эффекты заболеваний частично нивелировались.

Из приведенных данных видно, что у беременных с низким ИМТ и подтвержденными патологиями масса плода снижалась наиболее значительно ( $2700 \pm 380$  г), свидетельствуя о высоком риске внутриутробной гипотрофии. Напротив, при повышенном ИМТ масса новорожденного могла возрастать до  $3550 \pm 420$  г даже в условиях наличия патологий.

Наши результаты подтвердили, что исход беременности определяется совокупностью факторов. Низкий ИМТ усиливает негативное действие болезней матери, тогда как повышенный ИМТ может смягчать его за счет больших энергетических резервов.

Эти выводы согласуются с результатами ряда зарубежных исследований, в которых отмечено, что умеренная прибавка массы тела матери может играть защитную роль при риске гипотрофии плода [1, 2, 13]. Однако важно учитывать индивидуальные особенности здоровья женщи-

ны, поскольку чрезмерная масса тела матери может приводить к другим осложнениям (гестационному диабету, макросомии и пр.) [8, 10, 14]. При сочетании нескольких заболеваний (например, гипертоническая болезнь и SARS-CoV-2) отрицательный эффект на массу плода может суммироваться, что диктует необходимость более тщательного мониторинга и индивидуализированных схем лечения.

Ретроспективный характер исследования позволил получить представительные данные о влиянии ряда заболеваний и антропометрических характеристик матери на массу новорожденного в реальных условиях клинической практики.

В ходе исследования подтверждено, что перенесенные заболевания матери (гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность) оказывают значимое негативное влияние на массу новорожденного. Установленная статистическая достоверность различий под-

черкивает важность своевременной диагностики и лечения указанных состояний.

Индекс массы тела матери до зачатия является существенным предиктором массы плода. Низкий ИМТ (<18,5 кг/м<sup>2</sup>) усиливает риск рождения детей с гипотрофией [15], особенно в сочетании с перечисленными заболеваниями, тогда как повышенный ИМТ (25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) частично компенсирует негативное влияние патологий [16].

Совокупное влияние низкого ИМТ и заболеваний матери на массу новорожденного наиболее выражено и ведет к значимому снижению массы тела плода (до 20% по сравнению с женщинами без заболеваний и с нормальным ИМТ). Это говорит о необходимости комплексного мониторинга таких беременных.

Результаты исследования демонстрируют, что в региональном аспекте, с учетом особенностей демографической структуры и локальных факторов, ранняя коррекция состояния здоровья матери (лечение гипертензии, диабета, инфекций и др.) и поддержание оптимального ИМТ могут существенно улучшить перинатальные исходы.

Таким образом, установленная взаимосвязь между заболеваниями матери, ее антропометрическими характеристиками и массой новорожденного подчеркивает важность персонализированного подхода к ведению беременности. Такой подход предполагает своевременную диагностику, адекватную терапию и профилактические меры, учитывающие индивидуальные особенности здоровья женщины, что позволяет повысить шансы на рождение детей с нормальной массой тела и улучшить их последующее развитие.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было проведено с соблюдением принципов биоэтики, норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и приказов Минздрава России. Все персональные данные обезличены и использовались исключительно для научных целей. Проект исследования получил одобрение локального этического комитета Кировского государственного медицинского университета, протокол № 21/24 от 23 октября 2024 года, а также согласие руководства Кировского областного клинического перинатального центра на доступ к архивным данным в рамках ретроспективного анализа.

#### 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

Иутинский Э.М. – комплексный анализ собранных данных, разработка методологии исследования, подготовка основной части работы, обработка и интерпретация статистических данных, проведение сравнительного анализа между группами по индексам массы тела, а также формулирование ключевых выводов исследования, координация сбора данных и обеспечение соблюдения всех этических стандартов исследования; Железнов Л.М. – научный руководитель проекта, методологическая поддержка, разработка исследовательских вопросов, обоснование используемых методов, критическая оценка структуры и содержания работы; Дворянский С.А. – научное консультирование исследования, интерпретация результатов, обсуждение их клинической значимости и возможных последствий для региональной демографической политики, разработка дополнительных аналитических подходов и обеспечение точности и достоверности полученных данных.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scifres C.M. Short- and Long-Term Outcomes Associated with Large for Gestational Age Birth Weight. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):325–337. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.005.
2. Jääskeläinen T., Klemetti M.M. Genetic Risk Factors and Gene-Lifestyle Interactions in Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2022;14(22):4799. DOI: 10.3390/nu14224799.
3. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., Papageorgiou A.T., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9646):857-868. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
4. Thi Huyen Anh N., Manh Thang N., Thanh Huong T. Maternal and perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy: Insights from the National Hospital of Obstetrics and Gynecology in Vietnam. *PLoS One.* 2024;19(1):e0297302. DOI: 10.1371/journal.pone.0297302.
5. Faquini S.L.D.L., Guerra G.V.Q.L., Galindo M.W.S., Gusmão I.M.B., Vilela L.S., Souza A.S. Prognostic factors and perinatal outcomes in early-onset intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):7119–7125. DOI: 10.1080/14767058.2021.1944092.
6. Günther V., Alkatout I., Vollmer C., Maass N., Strauss A., Voigt M. Impact of nicotine and maternal BMI on fetal birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):127. DOI: 10.1186/s12884-021-03593-z.
7. Zhu X., Huang C., Wu L., Deng Y., Lai X., Gu H., Zhang H. Perinatal Outcomes and Related Risk Factors of Single vs Twin Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:3557890. DOI: 10.1155/2022/3557890.
8. Champion M.L., Jauk V.C., Biggio J.R., Sychowski J.M., Tita A.T., Harper L.M. Early Gestational Diabetes

- Screening Based on ACOG Guidelines. *Am J Perinatol.* 2024;41(S01):e641–e647.  
DOI: 10.1055/a-1925-1134.
9. Zheng W., Huang W., Liu C., Yan Q., Zhang L., Tian Z., Yuan X., Li G. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):216.  
DOI: 10.1186/s12884-021-03690-z.
10. Monier I., Hocquette A., Zeitlin J. Revue de la littérature des courbes intra-utérines et de poids de naissance. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2023;51(5): 256–269. DOI: 10.1016/j.gofs.2022.09.014. (in French.)
11. Kasuga Y., Takahashi M., Kajikawa K., Akita K., Otani T., Ikenoue S., Tanaka M. Perinatal Outcomes of Diet Therapy in Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed before 24 Gestational Weeks. *Nutrients.* 2024;16(11):1553. DOI: 10.3390/nu16111553.
12. Kelleher S.T., Coleman J., McMahon C.J., James A. Outcomes and characteristics in term infants with necrotising enterocolitis and CHD. *Cardiol Young.* 2024;34(6):1232–1238.  
DOI: 10.1017/S1047951123004249.
13. Orvieto R., Kirshenbaum M., Gleicher N. Is Embryo Cryopreservation Causing Macrosomia—and What Else? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:19.  
DOI: 10.3389/fendo.2020.00019.
14. Kasman A.M., Zhang C.A., Li S., Stevenson D.K., Shaw G.M., Eisenberg M.L. Association of preconception paternal health on perinatal outcomes: analysis of U.S. claims data. *Fertil Steril.* 2020;113(5):947–954.
- DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.026.
15. Gough E.K., Edens T.J., Geum H.M., Baharmand I., Gill S.K., Robertson R.C., Mutasa K., Ntozini R., et al. Maternal fecal microbiome predicts gestational age, birth weight and neonatal growth in rural Zimbabwe. *EBioMedicine.* 2021;68:103421.  
DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103421.
16. Усынина А.А., Постоев В.А., Одланд И.О., Гржি�бовский А.М. Исходы одноплодной беременности у женщин с низкой массой тела. *Акушерство и гинекология.* 2019;12:90–95. [Usynina A.A., Postoev V.A., Odland I.O., Grzhibovskiy A.M. Outcomes of singleton pregnancy in women with low body weight. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;12:90–95 (in Russ.)].  
DOI: 10.18565/aig.2019.12.90-95. EDN: FOEDBJ.
17. Казанкина А.С., Ушанова Ф.О. Оценка влияния массы тела матери на течение беременности и исходы родов крупным плодом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2023;12(3):20–25. [Kazankina A.S., Ushanova F.O. Assessment of the impact of maternal body weight on pregnancy course and delivery outcomes with a large fetus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2023;12(3):20–25 (in Russ.)] DOI: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-20-25. EDN: IZSFOW.

Поступила в редакцию 14.01.2025

Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А. Заболеваемость матери и ее антропометрические параметры как предикторы массы новорожденных: региональный аспект. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):50–57. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/06. EDN: QBAZHJ.

## MATERNAL MORBIDITY AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AS PREDICTORS OF NEWBORN WEIGHT: A REGIONAL PERSPECTIVE

© Iutinsky E.M., Zhelezov L.M., Dvoryansky S.A.

Kirov State Medical University (Kirov SMU)

112, K. Marx Str., Kirov, Kirov region, 610998, Russian Federation

**Objective** – to investigate the combined influence of maternal diseases during pregnancy and preconception anthropometric parameters (BMI) on the weight of newborns from a regional perspective.

**Materials and methods.** A retrospective single-center observational study was conducted using data from 5477 pregnant women monitored at the Kirov Regional Clinical Perinatal Center between 2016 and 2022. Two main groups were identified: women with diseases ( $n = 1243$ ) and women without diseases ( $n = 4234$ ). Additionally, participants were stratified based on BMI levels (below normal, normal, elevated). Cases involving multiple pregnancies, obesity ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), and incomplete data were excluded. The statistical analysis included descriptive statistics, ANOVA, multiple linear regression, and logistic regression.

**Results.** The study demonstrated that maternal diseases—including hypertensive disease, preeclampsia, diabetes mellitus, SARS-CoV-2 infection, and fetoplacental insufficiency—significantly reduced the weight of the newborn ( $p < 0.001$ ). A low BMI ( $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) intensified the negative effects of these diseases, thereby increasing the risk of delivering infants with hypotrophy. Conversely, an elevated BMI ( $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ) was associated with an 8–10% increase in newborn weight, partially counterbalancing the adverse influence of maternal diseases.

**Conclusion.** Maternal diseases and BMI are crucial factors determining newborn weight. The identified association underscores the importance of a personalized approach to pregnancy management, including meticulous health monitoring and the optimization of maternal anthropometric parameters to reduce the risk of hypotrophy and enhance perinatal outcomes.

**Keywords:** newborn weight; maternal BMI; pregnancy-related diseases; fetal hypotrophy; retrospective study; perinatal outcomes; personalized approach.

**Iutinsky Eduard M.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov SMU, Kirov, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5641-0269. E-mail: iutinskiy@ya.ru

**Zhelezov Lev M.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Kirov SMU, Kirov, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8195-0996. E-mail: rector@kirovgma.ru

**Dvoryansky Sergey A.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov SMU, Kirov, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5632-0447. E-mail: Kf1@kirovgma.ru

### COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was conducted in compliance with the principles of bioethics, the norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association and the orders of the Russian Ministry of Health. All personal data has been depersonalized and used exclusively for scientific purposes. The research project was approved by the local Ethics Committee of Kirov State Medical University, Protocol No. 21/24 dated October 23, 2024, as well as the consent of the management of the Kirov Regional Clinical Perinatal Center for access to archived data as part of a retrospective analysis.

### 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

Iutinsky E.M. – comprehensive analysis of the collected data, development of a research methodology, preparation of the main part of the work, processing and interpretation of statistical data, comparative analysis between groups by body weight index, as well as formulation of key research conclusions, coordination of data collection and ensuring compliance with all ethical research standards; Zhelezov. L.M. – the scientific director of the project, methodological support, development of research issues, justification of the methods used, critical assessment of the structure and content of the work; Dvoryansky S.A. – scientific consulting of the study, interpretation of the results, discussion of their clinical significance and possible consequences for regional demographic policy, development of additional analytical approaches and ensuring the accuracy and reliability of the data obtained.

Received 14.01.2025

Accepted 25.06.2025

**For citation:** Iutinsky E.M., Zhelezov L.M., Dvoryansky S.A. Maternal Morbidity and Anthropometric Parameters as Predictors of Newborn Weight: A Regional Perspective. *Humans and their health*. 2025;28(3):50–57. DOI: 10.21626/hestnik/2025-3/06. EDN: QBAZHJ.

## ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КУРСКОМ РЕГИОНЕ

© Тищков Д.С., Пихур О.Л., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

**Цель** – изучение влияния медико-социальных факторов на стоматологическое здоровье пациентов, проживающих в Курском регионе.

**Материалы и методы.** Проведено медико-социальное анкетирование 613 стоматологических пациентов (198 мужчин и 415 женщин) в возрасте от 18 до 89 лет, постоянно проживающих в Курском регионе (города Курск, Железногорск, Курчатов). Полученные данные обрабатывались статистически.

**Результаты.** Полученные результаты позволили выявить особенности социально-демографических, социально-гигиенических, социально-психологических факторов влияния на стоматологическое здоровье, а также степень доступности стоматологической помощи пациентам разного возраста и пола, проживающим в Курском регионе.

**Заключение.** Проведенное исследование является теоретической основой для разработки мероприятий, направленных на снижение стоматологической заболеваемости населения с учетом региональных условий проживания пациентов.

**Ключевые слова:** стоматологическое здоровье; медико-социальные факторы; возраст; пол; регион проживания.

**Тищков Денис Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. кафедрой терапевтической стоматологии КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3638-4483. E-mail: den-tishkov@yandex.ru

**Пихур Оксана Львовна** – д-р мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4046-1915. E-mail: oruhk@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

**Бобынцев Игорь Иванович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий 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

Медико-социальные исследования – это междисциплинарная научная область, находящаяся на стыке медицины, социологии, демографии, экономики, психологии и права. Их главная цель – изучить комплексное влияние социальных факторов на здоровье населения и, наоборот, влияние состояния здоровья на социальное положение человека, семьи или целых групп общества. Такие исследования помогают установить, как образование, доход, условия жизни и работы влияют на здоровье и качество жизни человека; оценивают доступ к медицинской помощи и эффективность работы системы здравоохранения [1-4].

Ключевые особенности медико-социальных исследований заключаются в следующем: 1) комплексный подход (исследуется не просто болезнь, а «человек в среде» – с его социальными, экономическими и психологическими обстоятельствами); 2) прикладной характер (результаты таких исследований напрямую используются для разработки государственных социальных и медицинских программ, планирования ресурсов здравоохранения и оценки эффективности действующих нормативных актов); 3) использование смешанных методов исследования – часто сочетают количественные методы (массовые опросы, статистический анализ данных) с качественными

(глубинные интервью, фокус-группы), чтобы получить не только цифры, но и понять подлинные причины явлений [5].

Известно, что основными объектами и направлениями медико-социальных исследований являются: изучение качества жизни, связанного со здоровьем; различные заболевания, влияющие на физическое и психологическое благополучие и социальную активность человека; оценка эффективности лечения не только по клиническим показателям, но и по улучшению качества жизни [6, 7]; исследования доступности и удовлетворенности медицинской помощью, анализ барьеров при получении медпомощи (территориальные, финансовые, организационные, культурные), изучение уровня доверия к системе здравоохранения и врачам; анализ медико-социальных проблем отдельных групп населения, в том числе доступность гериатрической помощи [8], медицинская помощь людям с инвалидностью, здоровье детей и подростков, репродуктивное здоровье; исследования факторов риска и образа жизни (распространенность профессиональных вредностей и вредных привычек – курения, алкоголизма, нездорового питания) в разных социальных группах).

Таким образом, медико-социальные исследования – это мощный инструмент, который поз-

воляет увидеть за медицинскими диагнозами и статистическими данными живых людей с их социальными проблемами и потребностями, и на основе этого знания принимать более обоснованные и человекоориентированные решения.

Медико-социальные исследования в стоматологии изучают не просто болезни твердых тканей зубов, пародонта и слизистой полости рта, а их взаимосвязь с обществом, условиями жизни и поведением человека, влияние социальных условий, факторов и процессов на состояние стоматологического здоровья населения, а также помогают разрабатывать научно обоснованные меры по улучшению этого здоровья через оптимизацию системы стоматологической помощи.

Основными задачами при этом являются: оценка стоматологической заболеваемости и потребности населения в различных видах стоматологической помощи; выявление социальных, экономических, поведенческих и экологических факторов риска, влияющих на здоровье полости рта (курение, диета, стресс, индивидуальная гигиена полости рта, доступность стоматологической помощи и др.); изучение качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем (влияние на жевание, внешнюю эстетику и общение); анализ доступности и эффективности существующей системы стоматологической помощи для разных социальных групп (дети, пожилые, малообеспеченные и т.д.); разработка и оценка эффективности медико-социальных и профилактических программ, направленных на конкретные группы населения [9-11].

Цель исследования – изучить влияние медико-социальных факторов на стоматологическое здоровье пациентов, проживающих в Курском регионе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено медико-социальное анкетирование 613 стоматологических пациентов (198 мужчин и 415 женщин) в возрасте от 18 до 89 лет, постоянно проживающих в Курском регионе (города Курск, Железногорск, Курчатов). При этом 213 человек (70 мужчин и 143 женщины) были жителями города Курска, 187 человек (64 мужчины и 123 женщины) – жителями Железногорска и 213 человек (64 мужчины и 149 женщин) – жителями Курчатова. При анкетировании исследовались следующие факторы: 1) социально-демографические: возраст, пол, семейное положение, образование, профессия, место жительства, профессиональные вредности и вредные привычки, наличие сопутствующей соматической патологии; 2) социально-гигиенические: характер питания (в том числе употребление са-

хара), качество питьевой воды и содержание в ней фтора, особенности индивидуальной гигиены полости рта; 3) социально-психологические: уровень медицинской активности и грамотности, мотивация к сохранению здоровья, боязнь стоматологического лечения; 4) экологические: состояние окружающей среды в регионе; 5) изучение организации и доступности стоматологической помощи населению.

Полученные в процессе исследования цифровые данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью программы «Microsoft Office Excel 2010» (Microsoft, США), позволяющей осуществлять все расчеты по стандартным формулам математической статистики. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследуемые пациенты были разделены на четыре возрастные группы: I – молодой (18-39 лет), II – средний (40-59 лет), III – пожилой (60-74 лет) и IV – старческий (75-89 лет) возраст (табл. 1).

Большая часть обследованных проживали в Курском регионе 30-40 лет: 29% пациентов, проживающих в Курске и Железногорске, и 26% пациентов, проживающих в Курчатове. 20-30 лет проживали в Курске 16% пациентов, в Железногорске – 18% и в Курчатове – 19%. 40-50 лет проживали в Курске 12% пациентов, в Железногорске – 14% и в Курчатове – 10%.

В результате проведенного анкетирования установлено, что высшее образование в г. Курске имели 67% обследованных, в г. Железногорске – 68%, в г. Курчатове – 49%. При этом в Курске и Железногорске среднее число лиц с высшим образованием при практически одинаковом гендерном распределении было больше в среднем возрасте, а в Курчатове – в пожилом возрасте.

При изучении семейного положения установлено, что среди обследованных во всех городах значительно преобладали лица, которые были женаты/замужем: в Курске – 82%, Железногорске – 83%, Курчатове – 81%. В Курске и Курчатове большинство из них – это лица пожилого и старческого возраста, а в Железногорске – среднего возраста.

При оценке жилищно-бытовых условий проживания установлено, что в квартире проживали 79% жителей Курска и Железногорска, 66% жителей Курчатова, а остальные обследованные – в собственном доме. Централизованное водоснабжение преобладало у всех

Таблица 1

Table 1

## Контингент обследованных в зависимости от возраста и пола

The contingent of examined persons depends on age and gender

Пол Sex	Возрастная группа Age group									
	Молодой возраст Young		Средний возраст Middle-age		Пожилой возраст Elderly		Старческий возраст Senile		Всего Total	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
г. Курск Kursk										
Мужчины Male	28	35.4	26	37.7	12	29.3	4	25	70	32.9
Женщины Female	51	64.6	51	62.3	29	70.7	12	75	143	67.1
Всего Total	79	100	77	100	41	100	16	100	213	100
г. Железногорск Zheleznogorsk										
Мужчины Male	30	38	20	33.3	10	31.2	4	25	64	34.2
Женщины Female	49	62	40	66.7	22	68.8	12	75	123	65.8
Всего Total	79	100	60	100	32	100	16	100	187	100
г. Курчатов Kurchatov										
Мужчины Male	21	30.4	24	33.3	13	27.1	6	25	64	30
Женщины Female	48	69.6	48	66.7	35	72.9	18	75	149	60
Всего Total	69	100	72	100	48	100	24	100	213	100

обследованных лиц над децентрализованным и составляло 80% для Курска и Железногорска, 78% – для Курчатова.

В качестве питьевой воды большинство жителей Курска, Железногорска и Курчатова используют фильтрованную воду: 57, 58 и 58% соответственно. Бутилированную воду предпочитают только 2-3% населения этих городов. Некипяченую воду из-под крана используют порядка 10% респондентов во всех городах.

Наличие вредных привычек у себя отмечали 29% жителей Курска, 27% жителей Железногорска и 53% жителей Курчатова. При этом в Курске и Курчатове чаще имели вредные привычки лица молодого и среднего возраста обоего пола, а в Железногорске – во всех возрастных группах примерно одинаково. Основной вредной привычкой было курение табака: 81% опрошенных из Курска, 79% – из Железногорска и 80% – Курчатова. Профессиональные вредности отмеча-

лись у 30% жителей Курска, 40% жителей Железногорска и 37% жителей Курчатова.

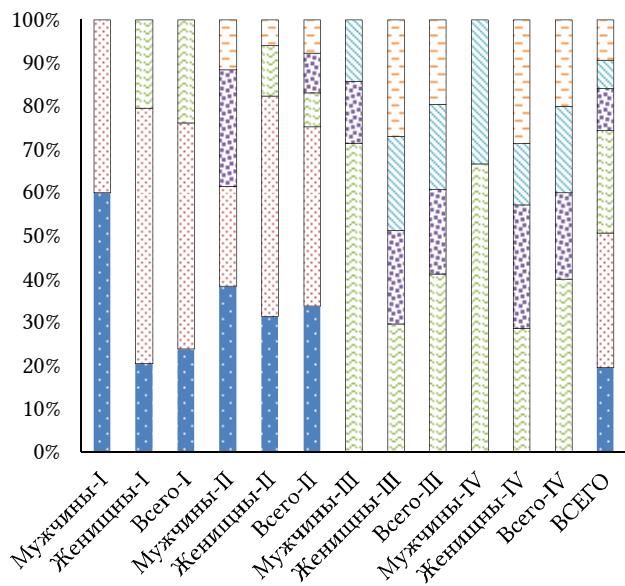
Наличие соматических заболеваний в анамнезе отмечают 69% пациентов из Курска, 75% – из Железногорска и Курчатова. При этом во всех городах преобладали лица пожилого и старческого возраста обоего пола.

За стоматологической помощью большинство опрошенных пациентов обращались более 1 раза в год: 44% в Курске и 45% в Курчатове, а в Железногорске преимущественно 1 раз в год (45% случаев). При этом в Курске и Курчатове 1 раз в год пациенты обращались в стоматологические учреждения в 41 и 32% случаев соответственно. Менее 1 раза в год получали стоматологическую помощь пациенты в Курске в 15% случаев, в Железногорске – 41%, в Курчатове – 23% случаев. Динамика обращаемости в зависимости от возраста была различной. В городе Курске чаще всего обращались за стоматологической помощью лица молодого и среднего воз-

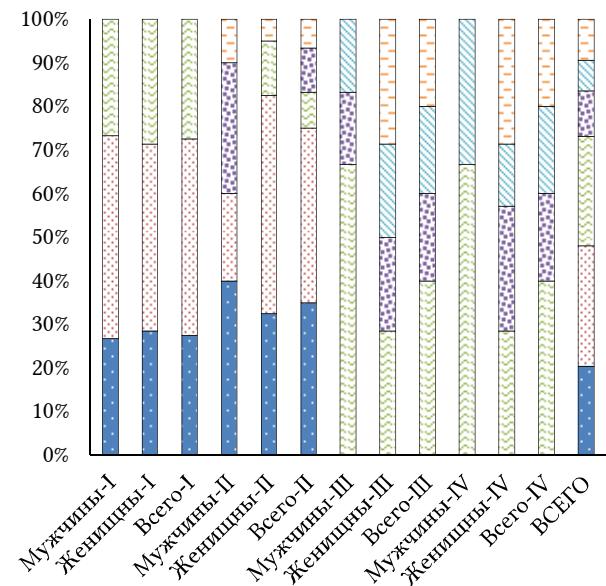
раста обоего пола, в Курчатове – среднего и пожилого возраста, а в Железногорске – лица из всех возрастных групп с примерно одинаковой частотой.

Наиболее частыми причинами, в связи с которыми обследованные пациенты во всех исследуемых городах обращались в медицинские учреждения стоматологического профиля, были зубная боль, эстетический дефект и кровоточивость десен у лиц молодого возраста; кровоточивость десен, подвижность зубов и повышенная чувствительность зубов у лиц пожилого и старческого возраста. У лиц среднего возраста преобладали следующие причины: зубная боль,

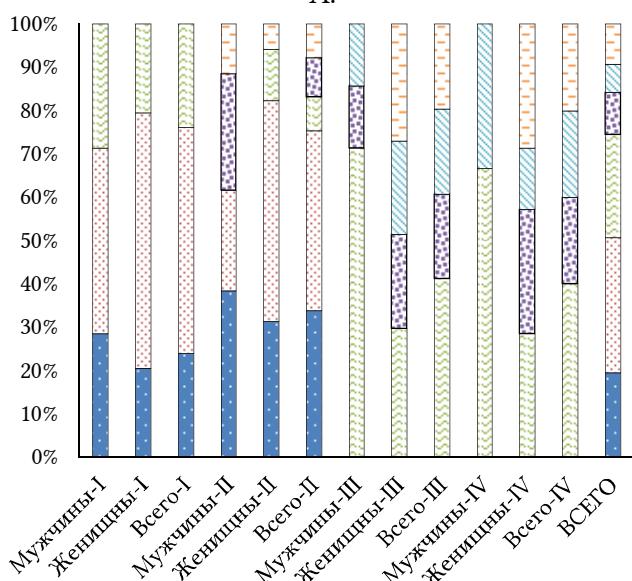
эстетический дефект, кровоточивость десен и повышенная чувствительность зубов. В молодом возрасте в отличие от других возрастных групп пациенты практически не посещали профилактические осмотры. Однако в зависимости от возраста и пола в разных городах причины обращаемости за стоматологической помощью количественно различались (рис. 1 а-с). Из-за боязни стоматологического лечения вовремя не обращались за помощью 9% пациентов, проживающих в Курске, 12% и 10% пациентов, проживающих в Железногорске и Курчатове соответственно.



A.



B.



C.

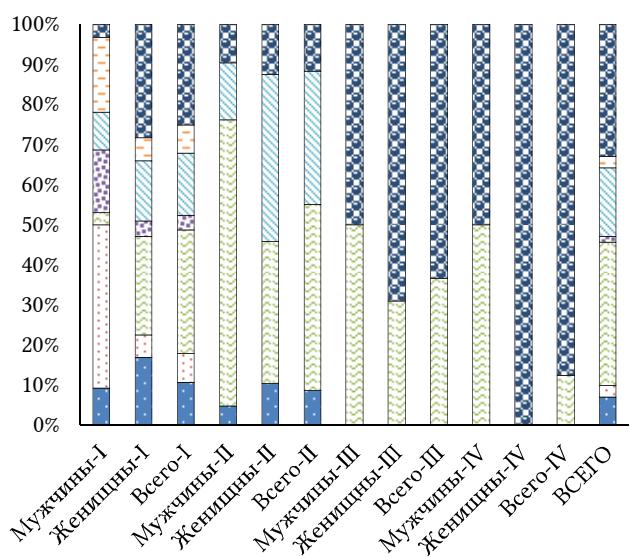
Рис. 1. Причины обращения за стоматологической помощью пациентов города Курска (а), Железногорска (б) и Курчатова (с).

Fig. 1. Reasons for seeking dental care for patients in Kursk (a), Zheleznogorsk (b) and Kurchatov (c).

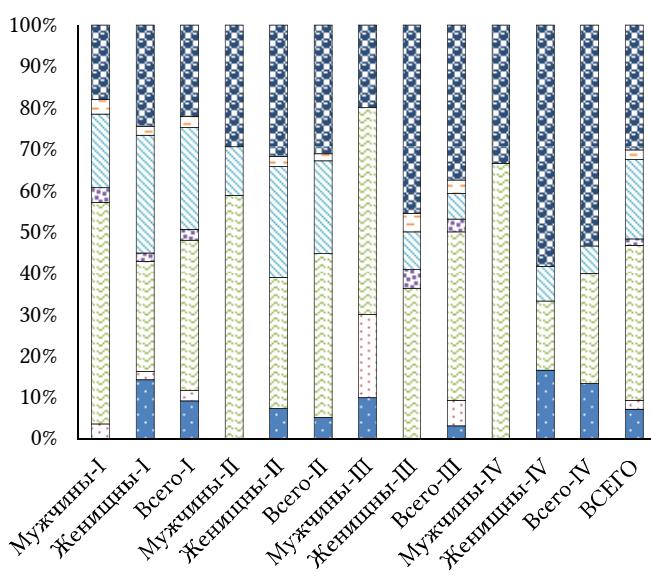
При анализе особенностей индивидуальной гигиены полости рта установлено, что большинство обследованных лиц чистят зубы 2 раза в день: 55, 65 и 63% в Курске, Железногорске и Курчатове соответственно. В старших возрастных группах количество пациентов, которые чистят зубы 1 раз в день, больше, чем у лиц молодого и среднего возраста. В молодом возрасте до 3% случаев – не чистят зубы совсем. Случаи, когда чистят зубы после каждого приема пищи, не выявлены.

Преобладающее большинство пациентов во всех исследуемых городах предпочитают механическую зубную щетку (98%). Электрической

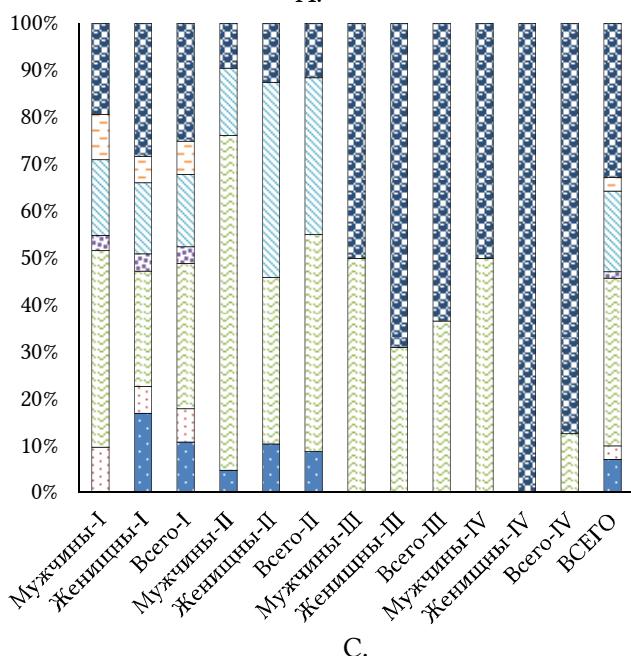
зубной щеткой пользуются в основном лица молодого и среднего возраста. При этом в 72% случаев пациенты пользуются щетками «Colgate», в 10% случаев – «R.O.C.S.», 10% – «Oral B», 5% – «President» и в 3% случаев – другими. По степени жесткости щетины 81% обследованных выбирают зубные щетки со средней жесткостью, 10% – жесткие и 9% мягкие щетки. Среди зубных паст преимущественно предпочтение отдается пастам «Colgate» и «Blend-a-med». В разных возрастных группах пациентов из исследуемых городов выбор зубных паст значительно отличается (рис. 2а-с).



A.



B.



C.

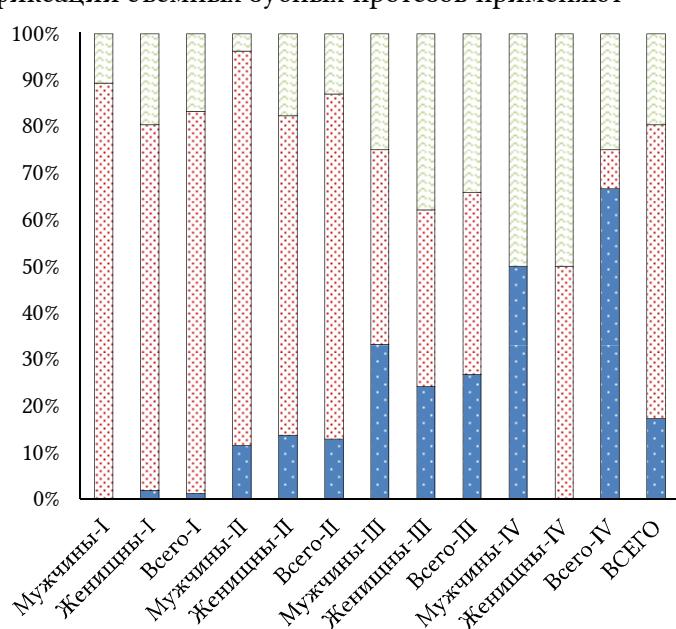
Рис. 2. Зубные пасты, используемые пациентами, проживающими в Курске (а), Железногорске (б) и Курчатове (с).

Fig. 2. Toothpastes used by patients living in Kursk (a), Zheleznogorsk (b) and Kurchatov (c).

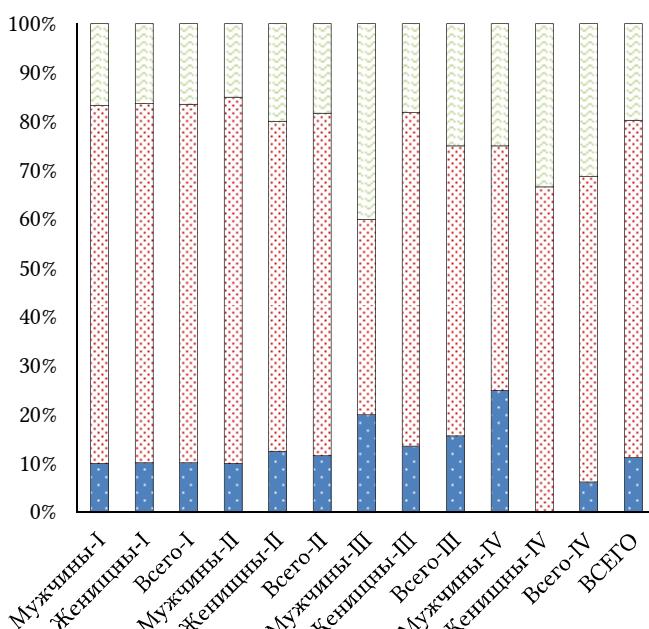
В среднем во всех городах большинство пациентов (60%) не пользуются какими-то либо ополаскивателями. В молодом возрасте количество лиц, использующих ополаскиватели, больше, чем в других возрастных группах. Интердентальными средствами гигиены полости рта (зубные нити, ершики, зубочистки) в среднем пользуются 50% опрошенных во всех исследуемых городах. При этом чаще это лица молодого и среднего возраста обоего пола. Средствами ухода за съемными зубными протезами пользуются в основном пациенты пожилого и старческого возраста: в 23% случаев в Курске, 16% – в Железногорске и в 22% – в Курчатове. Крем для фиксации съемных зубных протезов применяют

преимущественно лица старческого возраста: в 50% случаев в Курске, 25% – в Железногорске и в 50% – в Курчатове.

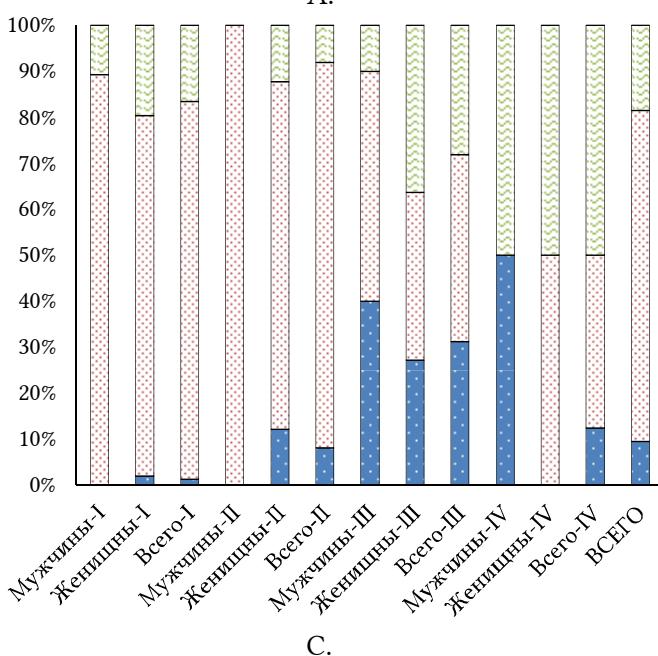
Значительное большинство пациентов доступность стоматологической помощи оценивали, как хорошую: 63% обследованных в Курске, 68% – в Железногорске и 70% – в Курчатове. В зависимости от возраста и пола в разных городах оценка степени доступности медицинской помощи имела различия (рис. 3а-с). При этом отмечается полная удовлетворенность полученным стоматологическим лечением у пациентов разного возраста во всех исследуемых городах.



A.



B.



C.

Рис. 3. Оценка доступности стоматологической помощи пациентов, проживающих в Курске (а), Железногорске (б) и Курчатове (с).

Fig. 3. Assessment of the availability of dental care for patients living in Kursk (a), Zheleznogorsk (b) and Kurchatov (c).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности социально-демографических, социально-гигиенических и социально-психологических факторов влияния на стоматологическое здоровье, а также степень доступности стоматологической помощи пациентам разного возраста и пола, проживающим в Курском регионе, и является теоретической основой для разработки мероприятий, направленных на снижение стоматологической заболеваемости с учетом региональных условий проживания пациентов.

#### 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

Исследование проведено под контролем Регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 8 от 12.10.2020 г.). От пациентов получены информированные согласия.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Тишков Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение рукописи; Пихур О.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение рукописи; Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение рукописи; Ворвуль А.О. – статистическая обработка данных, написание текста.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Галиуллин А.Н., Якимова Ю.Ю. Хадыева М.Н. Медико-социальная оценка удовлетворенности качеством медицинской стоматологической помощи населению: краткий обзор. *Российский стоматологический журнал*. 2024;28(3):287-294 [Galiullin A.N., Yakimova Yu.Y. Khadyeva M.N. Medical and social assessment of satisfaction with the quality of medical dental care for the population: a brief overview. *Russian journal of dentistry*. 2024;28(3):287-294 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/dent607375. EDN: XSLNRM.
- Тё Е.А., Тё И.А. Удовлетворенность пациентов качеством стоматологической помощи в системе обязательного медицинского страхования. *Dental Forum*. 2021;(4):71. [Tyo E.A., Tyo I.A. Patient satisfaction with the quality of dental care in the compulsory health insurance system. *Dental Forum*. 2021;(4):71. (in Russ.)]. EDN: QPJUFA.
- Zhao Y., Surdu S., Langlier M. Safety net patients' satisfaction with oral health services by provider type and intent to return for more care. *Public Health Dent*. 2024;84(3):289-299. DOI: 10.1111/jphd.12629.
- Chang W.J., Chang Y.H. Patient satisfaction analysis: Identifying key drivers and enhancing service quality of dental care. *J Dent Sci*. 2013;8(3):239-247. DOI: 10.1016/j.jds.2012.10.006.
- Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2004. 192 с. [Kucherenko V.Z. Application of statistical analysis methods for the study of public health and public health. Moscow: GEOTAR-MED. 2004. 192 p. (in Russ.)].
- Цимбалистов А.В., Пихур О.Л. Михайлова Е.С. Качество жизни стоматологических пациентов по результатам медико-социального анкетирования. *Стоматолог*. 2012;(1):50-53. [Tsimbalistov A.V., Pikhur O.L., Mikhailova E.S. The quality of life of dental patients according to the results of a medical and social survey. *Stomatolog*. 2012;(1):50-53 (in Russ.)]. EDN: ROZFIP.
- Лосев Ф.Ф., Кулаков А.А., Андреева С.Н. Управление качеством медицинской помощи в стоматологии. Москва: ТРИУМФ. 2021. 364 с. [Losev F.F., Kulakov A.A., Andreeva S.N. *Quality management of medical care in dentistry*. Moscow: TRIUMPH. 2021. 364 p. (in Russ.)].
- Балуева Е.С., Захарова Н.О., Трунин Д.А. Медико-социологическое исследование мнений пациентов старшего возраста об организационных формах оказания стоматологической помощи. *Кафедра*. 2014;(48):53-55 [Baluyeva E.S., Zakharova N.O., Trunin D.A. A medical and sociological study of the opinions of older patients on organizational forms of dental care. *Kafedra*. 2014;(48):53-55 (in Russ.)].
- Григорович Э.Ш., Евтухина Н.С., Смирнова Л.Е. Анкетирование пациентов медицинских стоматологических организаций различных регионов РФ по вопросам индивидуальной и профессиональной гигиены рта. *Стоматология*. 2023;102(6):15-20 [Grigorovich E.Sh., Evtyukhina N.S., Smirnova L.E. Questionnaire survey of patients of medical dental organizations in different regions of the Russian Federation on the issues of individual and professional oral hygiene. *Stomatologiya*. 2023;102(6):15-20 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat202310206215. EDN: WXEIGF.
- Щербовских А.Е., Воровченко Т.С., Вирабова И.И. Оценка осведомленности населения Российской Федерации о факторах риска развития стоматологических заболеваний и их профилактике. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-9):1833-1835. [Shcherbovskikh A.E., Vorovchenko T.S., Virabova I.I. Assessment of awareness of the population of the Russian Federation about risk factors for dental diseases and their prevention. *Fundamental research*. 2014;(10-9):1833-1835 (in Russ.)]. EDN: TGUETL.
- Бабенко А.И., Кострубин С.А. Социологическая оценка организации стоматологической помощи, оказываемой в амбулаторных условиях. *Современные проблемы здравоохранения и медицин-*

ской статистики. 2020;(2):239-254 [Babenko A.I., Kostrubin S.A. Sociological assessment of the organization of dental care provided in outpatient settings. *Current problems of healthcare and medical statistics*. 2020;(2):239-254 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00045. EDN: YORFCP.

Поступила в редакцию 22.02.2025

Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Тишков Д.С., Пихур О.Л., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О. Особенности медико-социальных характеристик стоматологических пациентов, проживающих в Курском регионе. *Человек и его здоровье*. 2025;28(3):58-68. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/07. EDN: QQAMMG.

## FEATURES OF MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF DENTAL PATIENTS LIVING IN THE KURSK REGION

© Tishkov D.S., Pikhur O.L., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O.

**Kursk State Medical University (KSMU)**  
3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

**Objective** – the study of the influence of medical and social factors on the dental health of patients living in the Kursk region.

**Materials and methods.** A medical and social survey was conducted of 613 dental patients (198 men and 415 women) aged 18 to 89 years, permanently residing in the Kursk region (the cities of Kursk, Zheleznogorsk, Kurchatov). The data obtained was processed statistically.

**Results.** The results made it possible to identify the features of socio-demographic, socio-hygienic, socio-psychological factors influencing dental health, as well as the degree of accessibility of dental care to patients of different ages and genders living in the Kursk region.

**Conclusion.** The conducted research is the theoretical basis for the development of measures aimed at reducing the dental morbidity of the population, taking into account the regional living conditions of patients.

**Keywords:** dental health; medical and social factors; age; gender; region of residence.

**Tishkov Denis S.** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Dentistry Dentistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3638-4483. E-mail: den-tishkov@yandex.ru

**Pikhur Oksana L.** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4046-1915. E-mail: oruhk@mail.ru (corresponding author).

**Bobyntsev Igor I.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Director 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

### 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 PRINCIPLES OF ETHICS

The study was conducted under the supervision of the Regional Ethics Committee at the Kursk State Medical University (Protocol No 8 of 12/10/2020). Informed consents were obtained from patients.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Tishkov D.S. – development of the concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing text, statement of the manual; Pihur O.L. – development of the concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing text, final statement of the manual; Bobyntsev I.I. – development of the concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing of the text, final approval of the manuscript; Vorvul A.O. – statistical data processing, writing of the text.

Received 22.02.2025

Accepted 25.09.2025

**For citation:** Tishkov D.S., Pikhur O.L., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O. Features of medical and social characteristics of dental patients living in the Kursk region. *Humans and their health*. 2025;28(3):58–65. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/07. EDN: QQAMMG.

# МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАЛИЧИЯ ВНУТРИТАЗОВЫХ АНАСТОМОЗОВ НИЖНЕЙ ЯГОДИЧНОЙ АРТЕРИИ

© Кузьменко А.В., Жданович В.Н.

**Гомельский государственный медицинский университет (ГомГМУ)**

Республика Беларусь, 246000, Гомельская область, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

**Цель** – разработать математические модели для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии (НЯА) у мужчин и женщин.

**Материалы и методы.** Числовые данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате проведенных исследований на нефиксированных трупах мужчин (132 трупа в возрасте от 40 до 60 лет) и женщин (60 трупов в возрасте от 35 до 74 лет). Для достижения поставленной цели были применены следующие методы исследования: препарирование, морфометрия, инъекция сосудов, соматотипирование, математическое моделирование.

**Результаты.** При проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин и женщин, установлено, что статистически значимыми переменными-предикторами для линейной дискриминантной функции являются значения длины и диаметра этой артерии. При определении вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА точность математической модели у мужчин составила 89,6%, а у женщин – 91,0%. Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц мужского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов НЯА может быть рассчитано по следующим формулам:  $y_0=-305,534+1,912x_1+4,36x_2$  и  $y_1=-324,91+4,543x_1+6,599x_2$ , а у женщин –  $y_0 = -17,997+5,425x_1+5,509x_2$  и  $y_1=-56,263+10,249x_1+9,298x_2$ . Где  $x_1$  – значение диаметра НЯА для каждого нового случая,  $x_2$  – значение длины НЯА для каждого нового случая. Если  $y_0 > y_1$ , то мужчина или женщина относится к группе с низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов НЯА, если  $y_0 < y_1$ , то к группе людей с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустий.

**Заключение.** Разработанные математические модели с достаточно высокой точностью могут прогнозировать наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин и женщин.

**Ключевые слова:** математическое моделирование; артериальные анастомозы; линейная дискриминантная функция; анатомия; полость таза.

**Кузьменко Александр Викторович** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры «Анатомия человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии», ГомГМУ, г. Гомель. ORCID iD: 0000-0002-0116-7481, E-mail: alexxx3800@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

**Жданович Виталий Николаевич** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой «Анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии», ГомГМУ, г. Гомель. ORCID iD: 0000-0002-3537-2803, E-mail: zhdanovichvit@mail.ru.

Эндоваскулярные методы хирургического вмешательства на ветвях внутренней подвздошной артерии (ВПА) являются в настоящее время приоритетными оперативными приемами при осуществлении остановки кровотечений из артерий малого таза [1-4] или для лечения доброкачественных новообразований органов, кровоснабжающихся этими сосудами [5-8]. Несмотря на постоянное совершенствование расходного материала для внутрисосудистых вмешательств [9-12], количество неудачно завершившихся таких операций остается стабильным вследствие воздействие окольного кровотока через артериальные анастомозы на материал, размещененный в ходе операции внутри артерии [13]. Таким образом обнаружение внутритазовых анастомозов при проведении рентгенологического исследования с ангиоконтрастированием и в дальнейшем нивелирование негативного влияния этих коллатералей на исход эндоваскулярной операции является одной из приоритетных

задач хирурга [14, 15]. Вместе с тем необходимо помнить, что анастомозы ветвей ВПА – это не постоянные анатомические образования и у многих пациентов они могут отсутствовать.

Нижняя ягодичная артерия (НЯА) является одной из ветвей ВПА, на которой проводятся эндоваскулярные операции [16]. Исследование анатомии анастомозов НЯА на протяжении длительного периода времени сводилось лишь к получению информации, которая давала представление специалистам, с какими именно сосудами связана эта артерия через ее анастомотические ветви [17]. Затем были опубликованы печатные работы, в которых приводились отрывочные сведения по частоте встречаемости (наличия) отдельных соустий НЯА и других артерий таза [17]. Несмотря на появление современных специализированных литературных источников, описывающих топографию, частоту встречаемости и морфометрические характеристики коллатералей НЯА у людей обоего пола [18], до сих пор отсут-

ствуют публикации, излагающие алгоритмы по прогнозированию таких параметров, как наличие или отсутствие анастомотических ветвей этой артерии.

Следует отметить, что визуализация артериальных коллатералей с помощью любых рентгенологических методов исследования может не представляться возможной, если при повреждении крупных артерий таза (в том числе и НЯА) пациент может находиться в состоянии стойкой гипотонии и ангиоспазма [19, 20]. В этой ситуации полезным действием будет использование математической модели, которая обладает возможностью прогнозировать вероятность наличия и отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА, что поможет выбрать оптимальную тактику для хирургического вмешательства при повреждении этой артерии.

Необходимо подчеркнуть, что в специализированных литературных источниках отсутствует описание методов, прогнозирующих вероятность наличия внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин и женщин в следствие чего остаются актуальными научные работы, направленные на разработку математических моделей, решающих эту проблему.

Целью исследования настоящей работы явились разработка математических моделей для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин и женщин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Числовые данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате проведенных исследований на нефиксированных трупах мужчин (132 трупа в возрасте от 40 до 60 лет) и женщин (60 трупов в возрасте от 35 до 74 лет). При формировании вариационных рядов, необходимых для анализа показателей независимых признаков линейной дискриминантной функции (ЛДФ), были отобраны следующие морфометрические параметры: рост трупа и его соматотип, плечевой индекс (ПИ) (расстояние между крайними точками акромионов лопаток), длина и диаметр НЯА.

Измерение длин, а затем диаметров НЯА у мужчин и женщин осуществляли после препарирования париетальных и висцеральных артериальных сосудов таза. Для повышения уровня визуализации внутритазовых анастомозов ягодичных артерий на этапе выделения дистальной части аорты и ее ветвей вводили 60 мл раствора красной туши.

Оценку коэффициентов всех полученных математических моделей производили для уравне-

ния следующего вида:  $y=C+a_1x_1+a_2x_2+a_3x_3+\dots+a_nx_n$ , где  $x_i$  – наиболее информативные из анализируемых признаков;  $a_i$  – коэффициенты;  $C$  – константа.

При разделении мужчин на группы с высокой вероятностью наличия внутритазового анастомоза НЯА и группы с низкой вероятностью аналогичного признака была сформирована матрица наблюдений (выборка, в которой изначально проводилась оценка точности математической модели) в количестве 84 человека (первая группа). Для тестирования полученных математических моделей произвели отбор 48 мужчин (не входивших ранее в матрицу наблюдений) в отдельную выборку (вторая группа).

У женщин выборка для оценки точности математических моделей состояла из 34 человек (первая группа), а для тестирования полученных моделей – из 24 человек (вторая группа).

Математическое моделирование осуществляли в среде пакета статистических программ «Statistica» 13.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин, установлено, что статистически значимыми переменными-предикторами для ЛДФ являются значения длины и диаметра этой артерии. Статистика этих переменных представлена в таблице 1.

Результаты классификации значимых переменных-предикторов ЛДФ у мужчин для НЯА отмечали при следующих характеристиках математической модели: Wilks, Lambda=0,297, F-remove – F (5,126)=59,469, значимость модели – p<0,001.

Вместе с тем не имеющие значительного влияния независимые переменные на признак наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА у людей мужского пола не вошли в модели. К таковым относились: рост трупа и его соматотип, а также ПИ.

Для наиболее значимых переменных-предикторов ЛДФ у мужчин были рассчитаны стандартизованные коэффициенты, представленные в таблице 2.

Анализ в программной среде по классификации таких параметров, как наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов НЯА, в первой группе у мужчин показал, что в выборке, включающей 10 человек с наличием одного или более одного артериального соусья, корректное определение присутствия коллатералей

составило 9 случаев. В выборке людей мужского пола с отсутствием анастомозов НЯА, состоящей из 74 человек, было корректно определено отсутствие коллатералей в 72 случаях. Таким образом точность математической модели составила 93,6%. В дальнейшем была организована процедура валидизации полученной модели. Для этого задействовали вторую группу мужчин, состоящую из 27 людей с наличием внутритазовых анастомозов НЯА и 21 человека без аналогичных артериальных соустий. В выборке людей мужского пола, включающей 27 человек с наличием одной или более одной внутритазовой коллатерали НЯА, корректное определение отсутствия анастомозов составило 25 случаев. В выборке мужчин с отсутствием анастомозов НЯА, состоящей из 21 человека, было корректно определено отсутствие коллатералей в 21 случае. Точность модели во второй группе составила 89,6%.

Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц мужского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов НЯА может быть рассчитано по следующим формулам:  $y_0 = -305,534 + 1,912x_1 + 4,36x_2$  и  $y_1 = -324,91 + 4,543x_1 + 6,599x_2$ , где  $x_1$  – значение диаметра НЯА для каждого нового случая,  $x_2$  – значение длины НЯА для каждого нового случая. Если  $y_0 > y_1$ , то мужчина относится к группе с низкой вероятностью наличия анастомотических ветвей НЯА, если  $y_0 < y_1$ , то

к группе людей мужского пола с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустий.

При проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов НЯА у женщин, установлено, что статистически значимыми переменными-предикторами для ЛДФ являются значения длины и диаметра этой артерии. Статистика переменных, включенных в модели для людей женского пола, представлена в таблице 3.

Фиксацию результатов классификации значимых переменных-предикторов ЛДФ у женщин для НЯА производили при следующих параметрах математической модели: Wilks, Lambda=0,205, F-remove – F(2,57)=110,72, значимость модели – p<0,001.

Определенные в программной среде показатели, как не имеющие значительного влияния независимые переменные на признак наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА, у женщин не вошли в модели. К таковым относились: рост трупа и его соматотип, а также ПИ.

Для наиболее значимых переменных-предикторов ЛДФ у людей женского пола были рассчитаны стандартизованные коэффициенты, представленные в таблице 4.

Таблица 1  
Table 1

Статистика переменных, включенных в модели у мужчин  
Statistics of variables included in the models for men

Переменные Variables	Wilks	F-remove	p
Длина НЯА Length of the IGA	0.398	42.58	0.001
Диаметр НЯА Diameter of the IGA	0.562	112.05	0.001

Таблица 2  
Table 2

Коэффициенты дискриминантных функций для переменных, включенных в модели у мужчин  
Coefficients for discriminant functions for variables included in the models for men

Переменные Variables	Отсутствие анастомозов ( $y_0$ ) Absence of anastomoses ( $y_0$ )	Наличие анастомозов ( $y_1$ ) Presence of anastomoses ( $y_1$ )
Длина НЯА Length of the IGA	4.36	6.599
Диаметр НЯА Diameter of the IGA	1.912	4.543
Constant НЯА Constant of the IGA	-305.534	-324.91

Оценка в программной среде по классификации таких параметров, как наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов НЯА, в первой группе у женщин показала, что в выборке, включающей 8 человек с наличием одного или более одного артериального соустья, корректное определение присутствия коллатералей составило 6 случаев. В выборке людей женского пола с признаком отсутствия анастомозов НЯА, состоящей из 28 человек, было корректно определено отсутствие коллатералей в 28 случаях. Таким образом точность математической модели составила 91,0%. На следующем этапе анализа была организована процедура валидизации полученной модели. Для этого задействовали вторую группу женщин, состоящую из 5 людей с наличием внутритазовых анастомозов НЯА, и 19 человек без аналогичных артериальных соустий. В выборке людей женского пола, включающей 5 человек с наличием одной или более одной внутритазовой коллатерали НЯА корректное определение присутствия анастомозов составило 4 случая. В выборке женщин с отсутствием анастомозов НЯА, состоящей из 19 людей женского пола, было корректно определено отсутствие коллатералей в 19 случаях. Точность модели во второй группе составила 95,8%.

Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц женского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов НЯА может быть рассчитано по следующим формулам:  $y_0 = -17,997 +$

$5,425x_1 + 5,509x_2$  и  $y_1 = -56,263 + 10,249x_1 + 9,298x_2$ , где  $x_1$  – значение диаметра НЯА для каждого нового случая,  $x_2$  – значение длины НЯА для каждого нового случая. Если  $y_0 > y_1$ , то женщина относится к группе с низкой вероятностью наличия анастомотических ветвей НЯА, если  $y_0 < y_1$ , то к группе людей женского пола с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустьй.

Разработанные в ходе настоящего исследования формулы для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА обладают рядом положительных качеств. Одним из них является небольшое количество переменных, необходимых для проведения нужных расчетов. Этот факт значительно влияет на скорость сбора числовых данных для проведения дальнейшего анализа. Необходимо подчеркнуть, что измерение таких параметров, как длина и диаметр НЯА, в ходе выполнения компьютерной томограммы с ангиоконтрастированием и применения соответствующих программных приложений не составляет большого труда для среднестатистического врача-диагноста [19, 20]. Вторым положительным качеством предложенных формул является их простота и содержание крайне ограниченного количества арифметических действий. Вследствие чего предлагаемый метод можно рекомендовать широкому кругу специалистов.

Таблица 3  
Table 3

Статистика переменных, включенных в модели у женщин  
Statistics of variables included in the models for women

Переменные Variables	Wilks	F-remove	p
Длина НЯА Length of the IGA	0,345	39,086	0,001
Диаметр НЯА Diameter of the IGA	0,599	109,856	0,001

Таблица 4  
Table 4

Коэффициенты дискриминантных функций для переменных, включенных в модели у женщин  
Coefficients for discriminant functions for variables included in the models for women

Переменные Variables	Отсутствие анастомозов ( $y_0$ ) Absence of anastomoses ( $y_0$ )	Наличие анастомозов ( $y_1$ ) Presence of anastomoses ( $y_1$ )
Длина НЯА Length of the IGA	5.509	9.298
Диаметр НЯА Diameter of the IGA	5.425	10.249
Constant НЯА Constant of the IGA	-17.997	-56.263

Важной закономерностью полученных результатов нашего исследования является то, что несмотря на содержание малого количества переменных-предикторов, входящих в предложенные математические модели, сохраняется достаточно высокая точность корректно определяемых искомых признаков у мужчин и женщин для каждого нового анализируемого случая.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день в специализированных литературных источниках отсутствуют описания моделей для определения наличия и отсутствия внутритазовых анастомозов НЯА, изложенный в настоящей работе способ оценки этих признаков позволит расширить арсенал методов исследования у врачей с рентгенохирургическим или рентгенодиагностическим профилем работы.

Полученные математические модели с достаточно высокой точностью могут прогнозировать наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин и женщин. Установлено, что значимыми переменными-предикторами для этих моделей являются значения длин и диаметров НЯА.

#### 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

Данная работа одобрена Этическим комитетом Гомельского государственного медицинского комитета (Протокол № 1 от 15 мая 2019 г.).

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кузьменко А.В. – сбор и анализ данных, написание статьи, статистический анализ, подготовка текста статьи, разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Жданович В.Н. – научное и техническое редактирование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang X.Q., Chen X.T., Zhang Y.T., Mai C.X. The emergent pelvic artery embolization in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2021;76(4):234-244. DOI: 10.1097/OGX0000000000000887.
- Khudan H.E., Aal A.K. Endovascular management of pelvic trauma. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(1):123-130. DOI: 10.1055/s-0041-1725112.
- Rehwald R., Schönherr E., Petersen J., Jeske H.C., Fialkovska A., Luger A.K., Grams A.E., Loizides A., et al. Prognostic factors in endovascular treated pelvic haemorrhage after blunt trauma. *BMC Surg*. 2017;17(1):89. DOI: 10.1186/s12893-017-0283-1.
- Munteanu O., Secara D., Neamtu M.N., Baros A., Dimitriade A., Dorobat B., Carp A., Gheoca Mutu D.E., et al. Our Experience in Using the Endovascular Therapy in the Management of Hemorrhages in Obstetrics and Gynecology. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1436. DOI: 10.3390/diagnostics12061436.
- Das C.J., Rathinam D., Manchanda S., Srivastava D.N. Endovascular uterine artery interventions. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(4):488-495. DOI: 10.4103/ijri.IJRI\_204\_16.
- Dias U.S. Jr., de Moura M.R.L., Viana P.C.C., de Assis A.M., Marcelino A.S.Z., Moreira A.M., Leite C.C., Cerri G.G., et al. Prostatic Artery Embolization: Indications, Preparation, Techniques, Imaging Evaluation, Reporting, and Complications. *Radiographics*. 2021;41(5):1509-1530. DOI: 10.1148/radiographics.2021200144.
- Somwaru A.S., Metting S., Flisnik L.M., Nelliamattathil M.G., Sharma A., Katabathina V.S. Prostate artery embolization has long term efficacy for treatment of severe lower urinary tract symptoms from giant prostatic hyperplasia. *BMC Urol*. 2020;20:153. DOI: 10.1186/s12894-020-00726-y.
- Kroncke T. An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus. *Br J Radiol*. 2023;96(1143):20220121. DOI: 10.1259/bjr.20220121.
- Hu J., Albadawi H., Chong B.W., Deipolyi A.R., Sheth R.A., Khademhosseini A., Oklu R. Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization. *Adv Mater*. 2019;31(33):e1901071. DOI: 10.1002/adma.201901071.
- Pal A., Blanzy J., Gomez K.J., Preul M.C., Vernon B.L. Liquid embolic agents for endovascular embolization: a review. *Gels*. 2023;9(5):378. DOI: 10.3390/gels9050378.
- Rana M., Melancon M.P. Emerging polymer materials in trackable endovascular embolization and cell delivery: from hype to hope. *Biomimetics (Basel)*. 2022;7(2):77. DOI: 10.3390/biomimetics7020077.
- Altun I., Hu J., Albadawi H., Zhang Z., Salomao M.A., Mayer J.L., Jamal L., Oklu R. Blood-Derived Biomaterial for Catheter-Directed Arterial Embolization. *Adv Mater*. 2020;32(52):e2005603. DOI: 10.1002/adma.202005603.
- Кузьменко А.В., Жданович В.Н. Клиническая анатомия внутритазовых анастомозов запирательной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2022;28(4):25-30 [Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N. Clinical anatomy of intrapelvic anastomoses of the obturator artery. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika A.V. Pokrovskogo*. 2022;28(4):25-30 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-4-25-30. EDN: TCKCHW.
- Kuzmenko A.V. Quantitative assessment of the extraorgan anastomoses of the uterine artery in women of mesomorphic somatotype. *EC Gynaecol*. 2023;12(2): 42-49. EDN: JOGSTA.
- Кузьменко А.В., Шкварко М.Г. Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2020;(11):74-78 [Kuzmenko A.V., Shkvarko M.G. Surgical anatomy of the intrapelvic

- anastomoses of the superior gluteal artery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2020;(11):74-78 [in Russ.]. DOI: 10.17116/hirurgia202011174. EDN: VCWAJH.
16. Singh A., Kumar A., Kumar P., Kumar S., Gamanagatti S. «Beyond saving lives»: current perspectives of interventional radiology in trauma. *World J Radiol.* 2017;9(4):155-177. DOI: 10.4329/wjr.v9.i4.155.
17. Кузьменко А.В., Усович А.К. Хирургическая анатомия основного ствола и анастомозов нижней ягодичной артерии. *Новости хирургии.* 2010;18(5):82-87 [Kuzmenko A.V., Usovich A.K. Surgical anatomy of the main trunk and anastomoses of the inferior gluteal artery. *Novosti khirurgii.* 2010;18(5):82-87 (in Russ.)]. EDN: OZYELB.
18. Кузьменко А.В. Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;60(2):74-79
- [Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N. Метод прогнозирования наличия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):66-71. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/08. EDN: UJUWSS.]
- [Kuzmenko AV. Surgical anatomy of the intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2019;60(2):74-79 (in Russ.)]. EDN: MGSUJH.
19. Vaidya R., Waldron J., Scott A., Nasr K. Angiography and embolization in the management of bleeding pelvic fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(4): 68-76. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00600.
20. Weir A., Kennedy P., Joyce S., Ryan D., Spence L., McEntee M., Maher M., Connor O. Endovascular management of pelvic trauma. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1196. DOI: 10.21037/atm-20-4591.

Поступила в редакцию 19.09.2024  
Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Кузьменко А.В., Жданович В.Н. Метод прогнозирования наличия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):66-71. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/08. EDN: UJUWSS.

## METHOD FOR PREDICTING THE PRESENCE OF INTRAPELVIC ANASTOMOSES OF THE INFERIOR GLUTEAL ARTERY

© Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N.

Gomel State Medical University (GSMU)  
5, Lange Str., Gomel, Gomel region, 246000, Republic of Belarus

**Objective** – to develop mathematical models to determine the likelihood of having intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery (IGA) in men and women.

**Materials and methods.** Numerical data for discriminant analysis were obtained as a result of studies on 132 unfixed corpses of men (aged 40 to 60 years) and 60 corpses of women (aged 35 to 74 years). To achieve the set goal, the following methods were used: preparation, morphometry, injection of blood vessels, somatotyping, mathematical modeling.

**Results.** It was found that statistically significant predictor variables for the linear discriminant function are the values of the length and diameter of the IGA in men and women. The probability of presence of intrapelvic anastomoses of the IGA in men, determined using a mathematical model, was 89.6%, in women – 91.0%. The assignment of each new study case to a group of males with a high or low probability of having intrapelvic anastomoses can be calculated using the following formulas:  $y_0=-305,534+1,912x_1+4,36x_2$  and  $y_1=-324,91+4,543x_1+6,599x_2$ , in groups of females –  $y_0=-17,997+5,425x_1+5,509x_2$  and  $y_1=-56,263+10,249x_1+9,298x_2$ . Where  $x_1$  is the value of the diameter of the IGA for each new case and  $x_2$  is the value of the length of the IGA for each new case. If  $y_0 > y_1$ , then the man or woman belongs to the group with a low probability of having intrapelvic anastomoses of the IGA. If  $y_0 < y_1$ , then people belong to a group with a high probability of having similar intrapelvic collaterals.

**Conclusion.** The developed mathematical models can predict the presence or absence of intrapelvic anastomoses of the IGA in men and women with sufficiently high accuracy.

**Keywords:** mathematical modeling; arterial anastomoses; linear discriminant function; anatomy; pelvic cavity.

Zhdanovich Vitaliy N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Head of the Department of «Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy», GSMU, Gomel, Belarus. ORCID iD: 0000-0002-3537-2803. E-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Kuzmenko Alexander V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of «Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy», GSMU, Gomel, Belarus. ORCID iD: 0000-0002-0116-7481. E-mail: alexxx3800@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

This study was approved by the Ethical Committee of the Gomel State Medical University (protocol No. 1 of 15 May 2019).

Received 19.09.2024

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N. Method for predicting the presence of intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery. *Humans and their health.* 2025;28(3):66-71. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/08. EDN: UJUWSS.

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ФОМИТОИДНЫХ ТРУТОВИКОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

© Горбацевич Г.И.

**Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ)**

Республика Беларусь, 220045, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83

**Цель** – изучить антиоксидантную активность экстрактов плодовых тел фомитоидных трутовиков, произрастающих на территории Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** Плодовые тела текущего года *Piptoporus betulinus*, *Inonotus obliquus* и *Fomes fomentarius* были собраны с березы повислой, *Ganoderma applanatum* – с дуба, *Phellinus igniarius*, *Laetiporus sulphureus* и *Fomitopsis pinicola* – с сосны, а плодовые тела трутовика лакированного *Ganoderma lingzhi* были выращены на субстрате на основе дубовых опилок. Суммарные водно-спиртовые экстракты получали методом ремацерации. Для получения фракционированных экстрактов измельченное сырье последовательно экстрагировали в аппарате Сокслета, используя петролейный эфир (40–70), хлороформ, этилацетат и 96% этанол (ректификат). Антиоксидантную активность экстрактов оценивали путем определения суммы фенольных соединений, радикал-негибирующей активности в отношении DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>+</sup>, NO<sup>•</sup>, а также хелатирующющей активности в отношении Cu<sup>2+</sup> и Fe<sup>2+</sup>.

**Результаты.** Установлено, что в ряду экстрактов плодовых тел фомитоидных трутовиков и их фракций уровень радикал-негибирующей и хелатирующей активности коррелирует с содержанием суммы фенольных соединений. При этом среди грибов наибольшей антиоксидантной активностью характеризуются экстракты *F. fomentarius* и *Ph. igniarius*, превосходящие эффект экстракта чаги, а среди фракций наиболее эффективны этилацетатные.

**Заключение.** Полученные результаты открывают новые доступные природные сырьевые ресурсы для получения высокоеффективных антиоксидантов грибного происхождения, а экстракты *F. fomentarius* и *Ph. igniarius* представляют особый интерес для дальнейшей фармацевтической разработки.

**Ключевые слова:** фомитоидные трутовики; антиоксидантная активность; хелатирующая активность.

**Горбацевич Глеб Иванович** – канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ, г. Минск. ORCID ID: 0009-0002-0226-8636. E-mail: hleb.harbatshevich@gmail.com

Свободные радикалы, включающие активные формы кислорода (супероксид анион-радикал O<sub>2</sub><sup>•</sup>, пероксид водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, пероксильный радикал ROO<sup>•</sup>, гидроксильный радикал OH<sup>•</sup>) и активные формы азота (оксид азота NO, перокси-нитрит-анион ONOO<sup>•</sup>), образуются в организме в процессе метаболизма или под влиянием внешних факторов. Избыточное накопление свободных радикалов приводит к повреждению мембранных липидов, белков, нуклеиновых кислот и других биомолекул, и, как следствие, к развитию многих патологий, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания, язвенный колит, рак и воспалительные процессы. Кроме того, свободные радикалы ускоряют процессы старения организма [1].

Для защиты от негативного воздействия свободных радикалов живые организмы располагают эндогенными антиоксидантными системами, включающими ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментативные антиоксиданты (металлотионеины, тиоредоксины, глутатион, аскорбиновая кислота и др.). Эти системы обеспечиваютнейтрализацию радикалов, снижение активности окислителей, хелатирование прооксидантных металлов и связывание синглетного кисло-

рода [2]. Однако в условиях оксидативного стресса эндогенная защита оказывается недостаточной, что делает актуальным изучение экзогенных антиоксидантов.

Несмотря на высокую эффективность применение синтетических антиоксидантов (например, бутилгидроксианизола, бутилгидрокситолуола, пропилгаллаты, *трем-бутилгидрохинона*) сопряжено с риском для здоровья человека (канцерогенез, аллергические реакции, гепато- и нефротоксичность) [3], в связи с чем на протяжении последних десятилетий основное внимание уделяется исследованию природных антиоксидантных веществ, прежде всего, растительного происхождения (флавоноиды, дубильные вещества, каротиноиды, токоферолы, гидроксипроизводные *транс*-стильбена и др.). Эти соединения хорошо изучены и находят широкое применение в медицине, косметологии и пищевой промышленности [4]. В то же время грибы остаются менее исследованным источником антиоксидантов, несмотря на их богатый химический состав. Полисахариды, терпеноиды, фенольные кислоты и меланины грибного происхождения обладают уникальными свойствами и представляют собой перспективный объект для разработки новых эффективных антиоксидантов [5, 6].

Особый интерес для исследования представляют фомитоидные трутовики, которые широко распространены в средней полосе Европы и практически не применяются в народном хозяйстве [7]. Эти грибы известны высоким содержанием биологически активных соединений, однако их терапевтическая ценность недостаточно изучена: на фармацевтическом рынке Беларуси и России среди лекарственных препаратов грибного происхождения зарегистрированы лишь средства на основе чаги [8, 9].

Настоящее исследование направлено на изучение антиоксидантной активности экстрактов фомитоидных трутовиков, что имеет важное значение для расширения сырьевой базы природных антиоксидантов и поиска новых эффективных средств для профилактики и лечения заболеваний, связанных с оксидативным стрессом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Заготовка сырья.** Плодовые тела текущего года трутовика березового (*Piptoporus betulinus* – PB), скошенного (*I. obliquus* – IO) и настоящего (*Fomes fomentarius* – FP) были собраны с берёзы повислой, трутовика плоского (*Ganoderma applanatum* – GA) – с дуба, трутовика ложного (*Phellinus ignarius* – PI), серно-желтого (*Laetiporus sulphureus* – LS) и окаймленного (*Fomitopsis pinicola* – FP) – с сосны, а плодовые тела трутовика лакированного (*Ganoderma lingzhi*) были выращены на субстрате на основе дубовых опилок. Сбор сырья осуществлялся в июле-ноябре 2022 г. в Минской и Гродненской областях Республики Беларусь. Сыре сушили воздушно-теневым методом при температуре  $25\pm2^{\circ}\text{C}$ , предварительно разделив их на куски 2-3 см.

**Получение экстрактов.** Суммарные водно-спиртовые экстракты получали методом ремацерации, используя 70% (об.) этанол и сырье после дробления на молотковой дробилке MOLOT 200 с ситом диаметром отверстий 2 мм. Экстракцию проводили в течение двух недель, обновляя экстрагент каждые 72 часа.

Для получения фракционированных экстрактов 50 г измельченного сырья последовательно экстрагировали в аппарате Сокслета, используя петролейный эфир (40–70, х.ч., ЭКОС-1), хлороформ (х.ч., ЭКОС-1), этилацетат (х.ч., ЭКОС-1) и 96% этанол (ректификат). Каждая экстракция длилась 48 часов. Полученный экстракт упаривали в вакууме (100 мбар, 40–50°C) на роторном испарителе и высушивали в вакуумном эксикаторе до содержания влаги не более 5%. Готовый продукт хранили в герметично закрытой таре в ходильнике при температуре не выше 4°C.

Антиоксидантная активность экстрактов оценивалась по следующим алгоритмам: определение суммы фенольных соединений; установление радикал-ингибирующей активности в отношении DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>•+</sup>, NO<sup>•</sup>; оценка хелатирующей активности в отношении Cu<sup>2+</sup> и Fe<sup>2+</sup>.

Для определения суммы фенольных соединений в экстрактах использовали спектрофотометрический метод [10], основанный на восстановлении фосфорномолибденово-вольфрамового реактива (реактива Фолина-Чокальтеу) в щелочной среде с образованием окрашенных продуктов. В пробирку помещали 20 мкл раствора экстракта в ДМСО (1:1000), добавляли 100 мкл реактива Фолина-Чокальтеу, 400 мкл 10% раствора натрия карбоната и 1500 мкл воды очищенной. Смесь выдерживали в темном месте в течение 60 мин., затем измеряли оптическую плотность растворов при 725 нм. Калибровку проводили с использованием стандартных растворов галловой кислоты (20-1000 мкг/мл). Содержание суммы фенольных соединений выражали в микрограммах на 1 грамм сухого экстракта в пересчете на галловую кислоту.

Ингибирующую активность в отношении DPPH<sup>•</sup> (дифенилпикрилгидразил) радикала определяли по спектрофотометрической методике. К 2000 мкл раствора DPPH<sup>•</sup> в этаноле ( $5\times10^{-4}$  моль/л) добавляли 20 мкл растворов различной концентрации исследуемых экстрактов. Спустя 60 минут измеряли оптическую плотность при 517 нм [11].

Ингибирующую активность в отношении ABTS (2,2'-Азино-бис (3-этилбензиазолин-6-сульфоновой кислоты) катион-радикала также определяли по фотометрической методике. Катион-радикальную форму (ABTS<sup>•+</sup>) получали путем смешения 7 мМ раствора ABTS с 2,45 мМ раствором аммония персульфата. Смесь выдерживали в темноте при температуре 25°C в течение 12-16 ч. Рабочий раствор получали разведением концентрата до оптической плотности  $0,70\pm0,02$  при длине волны 734 нм.

К 2000 мкл рабочего раствора ABTS<sup>•+</sup> добавляли 20 мкл растворов различной концентрации исследуемых экстрактов. Спустя 60 минут измеряли оптическую плотность при 734 нм [12].

Ингибирующую активность экстрактов в отношении оксида азота (II) вычисляли путем спектрофотометрического определения концентрации NO<sup>•</sup>, сгенерированного в растворе натрия нитропруссида. К 50 мкл растворов исследуемых экстрактов различной концентрации добавляли 1000 мкл свежеприготовленного 0,01 моль/л раствора натрия нитропруссида в фосфатно-солевом буфере pH 7,4. Систему выдерживали в течение 120 минут при температуре 25°C, а затем прибавляли 500 мкл реактива

Грисса и 1000 мкл воды. Спустя 10 минут измели оптическую плотность при 540 нм. Параллельно готовили растворы сравнения по аналогичной схеме, добавляя 1000 мкл фосфатносолевого буфера pH 7,4 вместо раствора натрия нитропруссида. Контрольный опыт проводили без добавления раствора экстракта [13].

Степень ингибиования радикалов экстрактами определяли по формуле:

$$I = \frac{A_0 - (A_1 - A_2)}{A_0} \times 100\%,$$

где I – степень ингибиования, %;

$A_0$  – оптическая плотность контрольного опыта (без добавления экстракта);

$A_1$  – оптическая плотность основного опыта (с добавлением экстракта);

$A_2$  – оптическая плотность раствора сравнения.

Ингибиующий эффект экстрактов выражали в величинах концентрации полумаксимального ингибиования ( $IC_{50}$ , мкг/мл), найденной путем интерполяции.

Хелатирующую активность в отношении Fe(II) (XA Fe(II)) экстрактов определяли методом, основанном на способности биологически активных веществ экстрактов связывать ионы Fe(II) в стабильные комплексы, при этом не связанная с ними часть ионов образует окрашенный комплекс с 1,10-фенантролином, который определяется фотометрически. К 50 мкл исследуемых экстрактов (разведение 1:100) добавляли 1000 мкл 3·10-4 моль/л раствора железа (II) сульфата, а спустя 5 минут – 1500 мкл 8·10-4 моль/л раствора 1,10-фенантролина. Оптическую плотность раствора определяли при 562 нм. Параллельно готовили растворы сравнения, в которые вместо раствора 1,10-фенантролина добавляли воду очищенную. Калибровочный график строили с использованием стандартных растворов ЭДТА (1-10 ммоль/л). Fe(II)-хелатирующую активность экстрактов выражали в пересчете на ЭДТА (миллиграммов на грамм экстракта) [14].

В основе метода определения хелатирующей активности в отношении Cu(II) (XA Cu(II)) лежит способность компонентов экстрактов вступать в комплексообразование с ионами Cu(II). Концентрацию свободных ионов определяли с помощью металлохромного индикатора пирокатехинового фиолетового, образующего интенсивно окрашенный комплекс с ионами Cu(II). К 50 мкл исследуемых экстрактов (разведение 1:100) добавляли 2000 мкл 0,1 моль/л ацетатного буфера pH 6,5 и 50 мкл 0,1% раствора меди (II) сульфата. Спустя 10 минут добавляли 100 мкл  $1,5 \times 10^{-3}$  моль/л спиртового раствора пирокатехинового фиолетового. Оптическую плотность раствора определяли при 632 нм. Параллельно гото-

вили растворы сравнения, в которые вместо раствора пирокатехинового фиолетового добавляли этанол. Калибровочный график строили с использованием стандартных растворов ЭДТА (1-10 ммоль/л). Cu(II)-хелатирующую активность экстрактов определяли в эквивалентах ЭДТА (мг/г) [15].

В качестве образца сравнения в работе использовали водно-спиртовой (70%) экстракт чаги.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что содержание суммы фенольных соединений в суммарных экстрактах трутовых грибов находится в диапазоне от 13,5 до 127,0 мг/г (в пересчете на галловую кислоту), достигая максимальной величины у *F. fomentarius*, что превышает содержание фенолов у плодовых тел чаги ( $105,3 \pm 7,9$  мкг/г) – традиционно применяемого источника антиоксидантов грибного происхождения. Также большое количество фенолов обнаружено в экстрактах *Ph. igniarius* ( $89,4 \pm 1,8$  мкг/г) и *F. pinicola* ( $70,5 \pm 2,6$  мкг/г), в то время как экстракты *P. betulinus* содержали меньше всего фенольных соединений ( $13,5 \pm 2,5$  мкг/г) среди испытанных образцов.

В ряду суммарных экстрактов отмечена корреляция между содержанием фенолов и радикал-ингибирующей активностью (рис. 1): наиболее активными в отношении DPPH, ABTS и NO оказались экстракты *F. fomentarius* ( $IC_{50} = 53,1$ ; 25,6 и 81,3 мкг/мл соответственно) и *Ph. igniarius* ( $IC_{50} = 65,8$ ; 41,2 и 82,4 мкг/мл соответственно), а экстракты *P. betulinus*нейтрализовали радикалы при значительно более высоких концентрациях ингибитора ( $IC_{50} = 88,6$ ; 169,2 и 149,8 мкг/мл соответственно). Подобная закономерность может указывать на вклад фенольных соединений в радикал-ингибирующую активность экстрактов [16].

В отдельных случаях отмечены отклонения от общей тенденции: например, *F. pinicola*, несмотря на высокое содержание фенолов, слабо ингибировали DPPH-радикалы ( $IC_{50} = 166,1 \pm 4,8$  мкг/мл). Возможное объяснение этому эффекту состоит в образовании конъюгатов фенолов со смолистыми веществами, которые в значительных количествах присутствуют в плодовых телах этого трутовика. Напротив, *G. applanatum* и *G. lingzhi* при относительно невысоком содержании фенольных соединений (27,6–27,8 мкг/мл) показали высокий уровень активности в отношении ABTS ( $IC_{50} = 40,7$ –55,8 мкг/мл) и DPPH ( $IC_{50} = 60,9$ –82,8 мкг/мл). В работе [6] было показано, что содержащиеся в *Ganoderma spp.* 11-оксо-Δ8-

тритерпеноиды также могут нейтрализовать свободные радикалы, с чем, вероятно, и связано наблюдалось отклонение.

Важно подчеркнуть, что по радикал-ингибирующей активности в отношении модельных радикалов экстракты *F. fomentarius*, *Ph. ignarius* превосходили образец сравнения – экстракт *I. obliquus*.

Способность экстрактов хелатировать ионы прооксидантных металлов Cu(II) и Fe(II) [17] также коррелирует с содержанием фенольных соединений (рис. 1). Известно, что в исследуемых грибах фенольные соединения представлены [18, 19]:

- фенолкарбоновыми кислотами (галловой, сиринговой, кофейной и др.);
- флавоноидами и их гликозидами и сложными эфирами (кверцетин, нарингенин, рутин, эпи-кэтехин-3-галлат);
- бензотрополонами (фоментариол и его производные);
- производными гидрохинона (лингжины, лингжиолы);
- гидроксизокумаринами (феллогридины).

Наличие полифенольных фрагментов в структуре этих классов биологически активных веществ позволяет им выступать в качестве полидентатных лигандов и образовывать

с ионами Cu(II) и Fe(II) прочные комплексы, не позволяя последним вступать в реакцию Фентона с образованием цитотоксичных гидроксильных радикалов [20]. Лидерами по хелатирующему активности, как и в предыдущих тестах, оказались экстракты *F. fomentarius* и *Ph. ignarius* (рис. 1).

Для разделения биологически активных веществ экстрактов на группы по полярности было проведено их фракционирование петролейным эфиром, хлороформом, этилацетатом, 96% этианолом и водой. Показано, что наименьшее количество фенольных соединений содержалось в петролейно-эфирной (3,3-23,1 мкг/г) и водной (1,2-9,2 мкг/г) фракциях (рис. 2), которые преимущественно концентрируют липофильные компоненты (липиды, тритерпеноиды) и полисахариды соответственно. Ожидаемо эти фракции не проявляют высокой активности в ингибировании радикалов (рис. 2). В то же время наибольшее количество фенольных соединений обнаружено в этилацетатных фракциях (16,1-161,3 мкг/г), проявляющих при этом и более высокий уровень радикал-ингибирующей и хелатирующей активности (рис. 2). Наибольший эффект показали этилацетатные фракции *F. fomentarius* и *Ph. ignarius*.

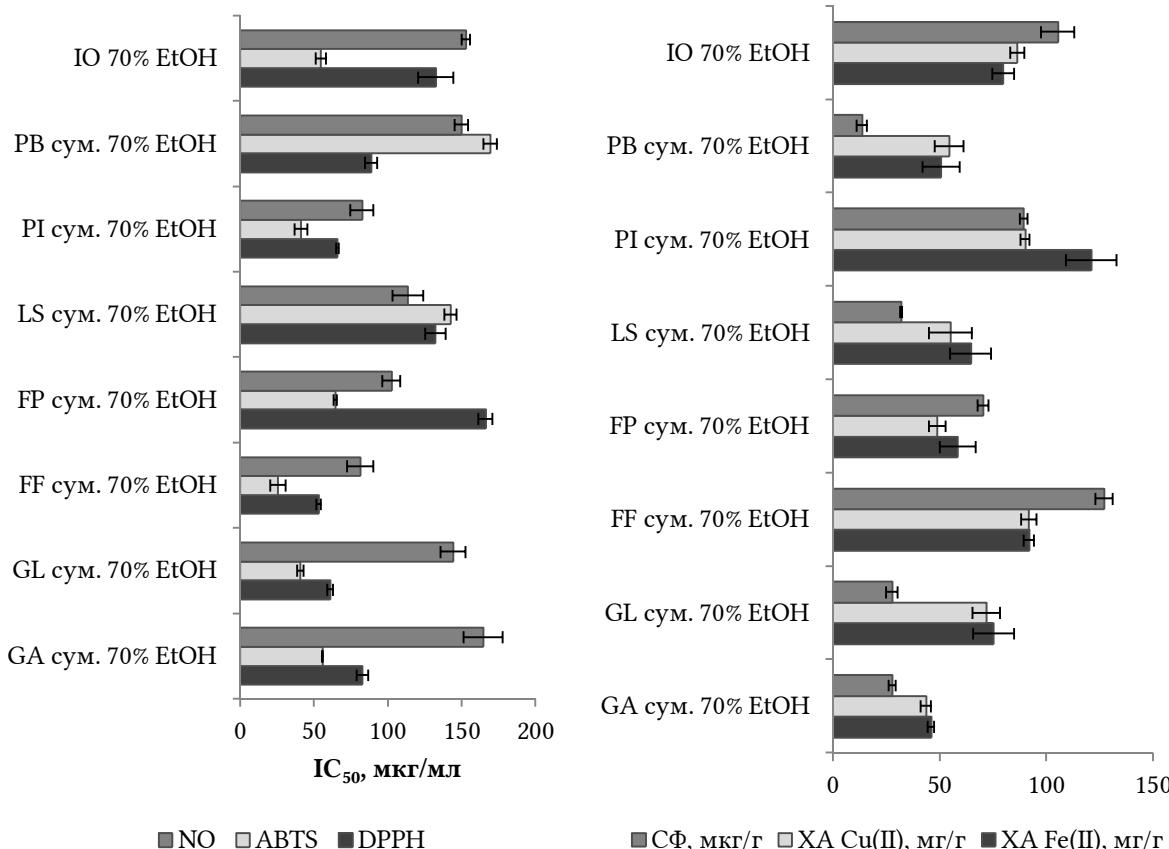


Рис. 1. Антиоксидантная активность суммарных водно-спиртовых (70% об.) экстрактов плодовых тел фомитоидных трутовиков.

Fig. 1. Antioxidant activity of total water-alcohol (70% vol.) extracts of fruit bodies of phomitoid tinder plants.

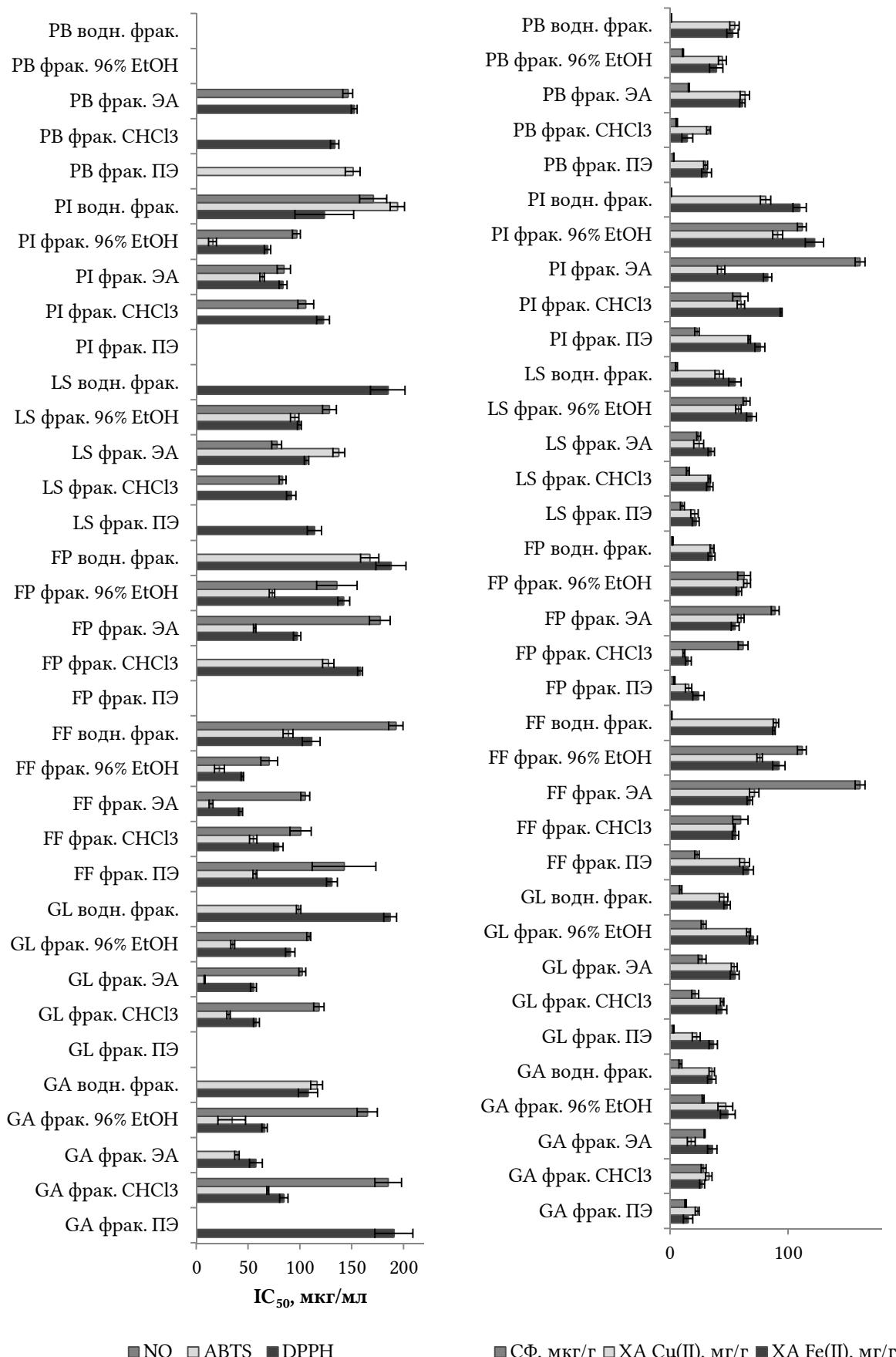


Рис. 2. Антиоксидантная активность фракционированных экстрактов плодовых тел фомитоидных трутовиков.

Fig. 2. Antioxidant activity of fractionated extracts of fruit bodies of phomitoid tinder plants.

Таким образом, установлено, что в ряду экстрактов плодовых тел фомитоидных трутовиков и их фракций уровень радикал-ингибирующей и хелатирующей активности коррелирует с содержанием суммы фенольных соединений. При этом среди грибов наибольшей антиоксидантной активностью характеризуются суммарные экстракты *F. fomentarius* и *Ph. ignarius*, превосходящие эффект экстракта чаги, а среди фракций наиболее эффективны богатые фенольными соединениями этилацетатные фракции.

Полученные результаты открывают новые доступные природные сырьевые ресурсы для получения высокоэффективных антиоксидантов грибного происхождения, а экстракты *F. fomentarius* и *Ph. ignarius* представляют особый интерес для дальнейшей фармацевтической разработки.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press; 2015. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001.
- Irato P., Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4). DOI: 10.3390/antiox10040579.
- Xu X., Liu A., Hu S., Ares I., Martínez-Larrañaga M.R., Wang X., Martínez M., Anadón A., et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chem.* 2021;353:129488. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129488.
- Ali S.S., Kasoju N., Luthra A., Singh A., Sharanabasava H., Sahu A., Bora U. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. *Food Research International*. 2008;41(1):1–15. DOI: 10.1016/j.foodres.2007.10.001.
- Зеневич Л.С., Горбацевич Г.И., Бычковский П.М. Антиоксидантная активность и химический состав экстрактов *Ganoderma applanatum*. XXVI Республикаанская научно-практическая конференция молодых ученых: сборник материалов. 2024:1013–1017. [Zenevich L.S., Harbatsevich H.I., Bychkovsky P.M. Antioxidant activity and chemical composition of *Ganoderma applanatum* extracts. XXVI Republican scientific and practical conference of young scientists: collection of materials. 2024:1013-1017 (in Russ.)]
- Горбацевич Г.И., Зеневич Л.С., Баталова И.Р., Коваленко С.А., Бычковский П.М. Химический состав и антиоксидантная активность экстрактов плодовых тел *Ganoderma lingzhi* и *Ganoderma lucidum*. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2024;14(6):686–697 [Harbatsevich H.I., Zenevich L.S., Batalova I.R., Kovalenko S.A., Bychkovsky P.M. Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Ganoderma lingzhi* and *Ganoderma lucidum* Fruiting Body Extracts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2024;14(6):686–697 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-609. EDN: LBIWBV.
- Лемешевский В.О., Рышкель И.В. Биолого-экологический анализ трутовых грибов на примере агрогородка Ольшаны. Экологический вестник. 2017;2(40):52–57. [Lemeshevsky V.O., Ryshkkel I.V. Biological and ecological analysis of tinder fungi on the example of the agrotown of Olshany. *Ecological Bulletin*. 2017;2(40):52–57 (in Russ.)]. EDN: JBETFT.
- Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [The State Register of Medicines of the Republic of Belarus (in Russ.)]. URL: <https://www.rcth.by/Refbank>.
- Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [The State Register of Medicines of the Russian Federation (in Russ.)]. URL: <https://grls.rosmiendrav.ru/grls.aspx>.
- Singleton V.L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. In: Oxidants and Antioxidants Part A. Elsevier; 1999:152–178. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1.
- Kedare S.B., Singh R.P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J Food Sci Technol*. 2011;48(4):412–422. DOI: 10.1007/s13197-011-0251-1.
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(9-10):1231–1237. DOI: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
- Baliga M.S., Jagetia G.C., Rao S.K., Babu K. Evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain spices *in vitro*: a preliminary study. *Nahrung*. 2003;47(4):261–264. DOI: 10.1002/food.200390061.
- Minotti G., Aust S.D. An investigation into the mechanism of citrate-Fe<sup>2+</sup>-dependent lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 1987;3(6):379–387. DOI: 10.1016/0891-5849(87)90016-5.
- Santos J.S., Alvarenga Brizola V.R., Granato D. High-throughput assay comparison and standardization for metal chelating capacity screening: A proposal and application. *Food Chem.* 2017; 214:515–522. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.07.091.
- Lohvina A.O. Comparative evaluation of the iron-chelating properties, antiradical and total antioxidant activity of extracts from the raw material of phytopreparations of common medicinal herbs. *JCPRM*. 2022;(2):193–201. DOI: 10.14258/jcprm.20220210429.
- Lü J.-M., Lin P.H., Yao Q., Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*. 2010;14(4):840–860. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x.
- Yan Y.M., Ai J., Zhou L.L., Chung A.C., Li R., Nie J., Fang P., Wang X. Let al. Lingzhiols, unprecedented

- rotary door-shaped meroterpenoids as potent and selective inhibitors of p-Smad3 from Ganoderma lucidum. *Org Lett.* 2013;15(21):5488-5491.  
DOI: 10.1021/ol4026364.
19. Li Y., Zhou Y., Wu J., Li J., Yao H. Phelligradin D from Inonotus obliquus attenuates oxidative stress and accumulation of ECM in mesangial cells under high glucose via activating Nrf2. *J Nat Med.* 2021;75(4):1021–1029.  
DOI: 10.1007/s11418-021-01534-w.
20. Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O. Iron-mediated free-radical formation of signaling lipids in model system. *Chem Phys Lipids.* 2005;137(1-2):29–37. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2005.06.002.

Поступила в редакцию 07.04.2025  
Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Горбацевич Г.И. Антиоксидантная активность экстрактов фомитоидных трутовиков, произрастающих на территории Республики Беларусь. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):72–78. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/09. EDN: WZKPVY.

## ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXTRACTS OF FOMITOID FUNGI GROWING IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELARUS

© Harbatsevich H.I.

**Belarusian State Medical University (BSMU)**  
83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220045, Belarus

**Objective** – to study the antioxidant activity of the extracts from fruiting bodies of fomitoid fungi growing in the Republic of Belarus.

**Materials and Methods.** Fruiting bodies of *Piptoporus betulinus*, *Inonotus obliquus*, and *Fomes fomentarius* were collected from silver birch; *Ganoderma applanatum* – from oak; *Phellinus igniarius*, *Laetiporus sulphureus* and *Fomitopsis pinicola* – from pine; and *Ganoderma lingzhi* was cultivated on an oak sawdust-based substrate. Total hydroalcoholic extracts were obtained using the remaceration method. For fractionated extracts, the crushed raw material was sequentially extracted in a Soxhlet apparatus using petroleum ether (40–70), chloroform, ethyl acetate, and 96% ethanol (rectified). The antioxidant activity of the extracts was assessed by determining the total phenolic content, radical-scavenging activity against DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>+</sup>, and NO<sup>•</sup>, as well as chelating activity towards Cu<sup>2+</sup> and Fe<sup>2+</sup>.

**Results.** It was found that among the extracts of polypore fungi fruiting bodies and their fractions, the level of radical-scavenging and chelating activity correlated with the total phenolic content. Among the studied fungi, the extracts of *F. fomentarius* and *Ph. igniarius* exhibited the highest antioxidant activity, surpassing the effect of chaga extract. Among the fractions, ethyl acetate extracts were the most effective.

**Conclusion.** The obtained results reveal new accessible natural raw material sources for the production of highly effective mushroom-derived antioxidants. The extracts of *F. fomentarius* and *Ph. igniarius* are of particular interest for further pharmaceutical development.

**Keywords:** polypore fungi; antioxidant activity; chelating activity.

**Harbatsevich Hleb I.** – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry with a Course of Advanced Training and Retraining, BSMU, Minsk, Belarus. ORCID ID: 0009-0002-0226-8636. E-mail: hleb.harbatsevich@gmail.com.

### 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.

Received 07.04.2025  
Accepted 25.06.2025

**For citation:** Harbatsevich H.I. Antioxidant activity of extracts of fomitoid fungi growing in the territory of the Republic of Belarus. *Humans and their health.* 2025;28(3):72–78. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/09. EDN: WZKPVY.

## ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА *ERODIUM CICUTARIUM* L. И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

© Привалова Е.Г., Дамдинова Ю.П., Цыренжапов А.В., Порохина А.А.

Иркутский государственный медицинский университет (ИГМУ)

Россия, 664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1

**Цель** – получить экстракт сухой *Erodium cicutarium* L. и изучить его антиоксидантное действие на белых крысах с экспериментальным гепатитом.

**Материалы и методы.** Объект исследования – трава журавельника цикутового (*Erodium cicutarium* (L.) L'Hér. ex Aiton.), собранная в 2023 году в период массового цветения на территории Прибайкалья. Экстракт получали методом динамической мацерации. Определение суммы действующих веществ – фенолкарбоновых кислот и флавоноидов – проводили спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра СФ-2000 (Россия) в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см при длине волн 325 и 410 нм соответственно. Экспериментальный гепатит воспроизводили путем внутрижелудочного введения крысам тетрациклина в дозе 1 г/кг массы в течение 5 дней. Одновременно со 2-го дня эксперимента и в течение 14 дней, проводили лечение животных исследуемым экстрактом. Оценку антиоксидантного действия экстракта проводили по уровню малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови на 7-й и 14-й дни. Результаты экспериментов обработаны статистически с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Оптимальными технологическими показателями получения экстракта сухого из травы *Erodium cicutarium* L. являются спирт этиловый 50%, соотношение сырье:экстрагент – 1:14. При проведении фармакологических исследований полученного экстракта отмечается снижение показателей диеновых конъюгатов и малонового альдегида в крови крыс на 27% и 14% соответственно по отношению к контролю. При этом на 14-е сутки исследуемый экстракт способствовал дальнейшему снижению этих показателей до 29% и 19% соответственно.

**Заключение.** Полученный экстракт из травы *Erodium cicutarium* L. содержал максимальные количества действующих веществ, результаты фармакологического исследования показали его высокую антиоксидантную активность, что свидетельствует о потенциальной эффективности в борьбе с окислительным стрессом.

**Ключевые слова:** лекарственные растения; *Erodium cicutarium*; сухой экстракт; антиоксидантные свойства.

Привалова Елена Геннадьевна – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии, ИГМУ, г. Иркутск. ORCID iD: 0000-0002-9878-1372. E-mail: eleprivalova@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Дамдинова Юлия Пурбуевна – аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии, ИГМУ, г. Иркутск. ORCID iD: 0009-0002-8286-5456. E-mail: yuliya.d99@mail.ru

Цыренжапов Арсен Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии ИГМУ, г. Иркутск. ORCID iD: 009-0003-8601-5974. E-mail: arsen\_21@mail.ru

Порохина Алина Алексеевна – ст. преподаватель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии, ИГМУ, г. Иркутск. ORCID iD: 0009-0009-8910-3172 E-mail: alinapos@yandex.ru

Журавельник цикутовый (*Erodium cicutarium* (L.) L'Hér. ex Aiton.), относящийся к роду *Erodium* spp. семейства *Geraniaceae*, широко известен среди этноФармакологических исследователей по всему миру. Ареал *E. cicutarium* чрезвычайно широк и включает территории стран Центральной Азии [1], Средней Азии, Кавказа, Средиземноморья, Северной Америки, Балканы, а также произрастает на территории Китая, Афганистана, Индии, Гималаев, Японии, Кореи и Австралии [2]. *E. cicutarium* нашел этноФармакологическое применение среди народов Ирака, Турции, Северной Америки, Сербии, Болгарии, Хорватии, России и других стран [3-6]. У разных народов *E. cicutarium* хорошо зарекомендовал себя как растение, обладающее вяжущим, кровоостанавливающим, противодиарейным, потогонным и мочегонным действиями. Настой растения используется для лечения брюшного тифа, а припарка из семян – при подагрическом тифе [7], а также для лечения дисбактериозов у

детей, боли в горле и как противопростудное средство. Мази с соком *E. cicutarium* используются для лечения лишаев, псориаза, а при совместном приготовлении с бараньим курдюком – наружно при нарывах. У некоторых народов используется его свойство стимулировать гладкую мускулатуру [2] и как abortивное средство (у народов Южной Африки) [8].

В то же время имеются данные о съедобности листьев в сыром или приготовленном виде *E. cicutarium* L. [9].

Особенности медицинского использования *E. cicutarium* объясняются содержанием эллаговой и галловой кислот, танинов, катехинов, аминокислот, витамина К, аскорбиновой кислоты, эфирного масла, ценными компонентами которого являются изоментон (11,2%), цитронеллол (15,4%), гераниол (16,7%) и метилэвгенол (10,6%) [7]. Имеются данные о количественном содержании общих фенолов, флавоноидов, флаванолов, сапонинов, а также гидроксиоричных кислот в

этаноловых экстрактах из *E. cicutarium*, произрастающего в Турции и Хорватии [5].

Исследования *E. cicutarium* L. учеными продолжаются, в том числе, с целью внедрения его в научную медицину. Активно изучается антиоксидантный эффект *E. cicutarium* (*in vitro*). Исследование антиоксидантной активности с помощью анализа радикального обесцвечивания DPPH (1,1-дифенил-2-пироксигидразил) в метанольных экстрактах *E. cicutarium* L. показало, что активность по улавливанию свободных радикалов и ее значения IC<sub>50</sub> были ниже 50 мкг/мл. При этом метанольные экстракты проявляли активность по очистке свободных радикалов, сопоставимую с активностью других представителей семейства Geraniaceae [3]. В других исследованиях (*in vitro*) гидрофобные фракции (экстракты петролейного эфира, бензола и хлороформа), а также гидрофильные фракции (вода и этилацетат) *E. cicutarium* L. исследовали с применением теста на окисление триглицеридов, вызванное Fe<sup>2+</sup>, где различные фракции *E. cicutarium* L. проявляли высокую антиоксидантную активность [10]. Комплексный анализ методами FRAP (ferric reducing/antioxidant power), CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity assay.), ABTS, ABTS<sup>+</sup> (radical scavenging assay) и DPPH водных, этанольных и метанольных экстрактов из *E. cicutarium* L., отобранных из различных мест произрастания в Хорватии, показал высокие результаты антиоксидантной активности исследованных экстрактов [5].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наших исследованиях в качестве объекта исследования использовали надземную часть *E. cicutarium*, собранную в период массового цветения на территории Иркутской области в 2023 году. Товароведческие показатели надземной части *E. cicutarium* L. определяли согласно методикам Государственной фармакопеи XV издания. Влажность сырья составила не более 6,54%, содержание экстрактивных веществ в сырье (по методу 1 ГФ XV изд.) – 36,96% [11]. Расчет количественного содержания суммы биологически активных веществ в сырье и экстракте сухом проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотомере СФ2000. При расчете использовали значения рутина, удельные показатели поглощения стандартных образцов рутина и хлорогеновой кислоты. В процессе выполнения исследовательской части сухой экстракт из надземной части (травы) *E. cicutarium* L. получали методом мацерации в динамических условиях. Для получения готового продукта определены оптимальные технологические параметры, обеспечиваю-

щие наибольший выход биологически активных веществ из растительного сырья: оптимальный экстрагент, степень измельчения сырья, соотношения сырья и экстрагента. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica MS Excel. О достоверности результатов судили по параметрическому критерию Стьюдента (t) при доверительной вероятности (P) 95 %.

Фармакологическое исследование экстракта растения проводилось на 30 белых крысах линии Wistar в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Все животные были разделены на группы: 1) интактную, 2) контрольную и 3) опытную. Активность перекисного (свободнорадикального) окисления липидов (ПОЛ) изучали *in vivo* у животных двух последних групп с экспериментальным гепатитом. Повреждение печени вызывали внутрижелудочным введением белым крысам тетрациклина в дозе 1 г/кг массы в течение 5 дней [12]. Затем в этих двух группах со 2-го дня эксперимента и в течение 14 дней проводили лечение животных водным раствором сухого экстракта надземной части *E. cicutarium* в дозе 100 мг на 1 кг массы животного. Для этого экспериментальным животным водный раствор экстракта вводили по 2 мл внутрижелудочно с помощью металлического зонда. Интактная (первая) группа белых крыс получала аналогичным образом эквиобъемное количество воды очищенной. Оценку антиоксидантного действия экстракта растения на 7-й день исследований проводили по содержаниям малонового диальдегида (МДА) [13] и диеновых конъюгатов (ДК) [14] в сыворотке крови. Результаты экспериментов обработаны статистически общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (M) и средней квадратичной ошибки (m) [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антиоксидантная активность травы *E. cicutarium* обусловлена наличием в его составе комплекса биологически активных веществ фенольной природы – флавоноидов и фенолкарбоновых кислот [16]. При определении процесса экстракции биологически активных веществ (БАВ) из травы *E. cicutarium* анализировали выход суммы флавоноидов, суммы фенолкарбоновых кислот и экстрактивных веществ. Результаты определения оптимального размера частиц отражены в таблице 1, исследование влияния экстрагента на выход БАВ показано в таблице 2, выход суммы флавоноидов, фенолкарбоновых

кислот и экстрактивных веществ в зависимости от соотношения сырье:экстрагент – в таблице 3.

Полученные результаты показали, что оптимальными технологическими показателями, обеспечивающими максимальный выход биологически активных веществ и экстрактивных веществ из травы *E. cicutarium* являются степень измельчения – 3 мм, экстрагент 50% спирт этиловый, соотношение сырье:экстрагент 1:14. Высушивали экстракт в сушильном шкафу при температуре 50–55°C, влажность экстракта составила не более 5%.

В результате фармакологического эксперимента (табл. 4) установили, что на 7-ой день в крови крыс контрольной группы уровни ДК и

МДА повышаются в 2 раза и в 1,5 раза, соответственно, по сравнению с интактной группой животных. В группе 3 при введении экстракта *E. cicutarium* отмечается снижение показателей ДК и МДА на 27% и на 14%, а на 14-е сутки – 29% и 19% соответственно.

Определены оптимальные технологические параметры сухого экстракта из надземной части *E. cicutarium*, полученные методом мачерации в динамических условиях и содержащие максимальное количество флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и экстрактивных веществ. Результаты исследования выявили, что полученный сухой экстракт *E. cicutarium* L. проявляет высокую антиоксидантную активность.

Таблица 1

Table 1

#### Определение оптимальной степени измельчения *Erodium cicutarium* L. травы

Determination of the optimal degree of grinding of *Erodium cicutarium* L. herbs

Степень измельчения сырья Degree of grinding of raw materials	Содержание экстрактивных веществ, % Content of extractive substances, %	Содержание суммы флавоноидов, % Content of the sum of flavonoids, %	Содержание суммы фенолкарбоновых кислот, % Content of the sum of phenolcarboxylic acids, %
2 мм 2 mm	25.37±0.66	2.23±0.10	2.99±0.08
3 мм 3 mm	26.56±1.17	2.54±0.07	3.16±0.12
5 мм 3 mm	21.83±0.63	1.96±0.05	2.84±0.42
7 мм 7 mm	19.74±0.31	1.39±0.03	2.67±0.07

Таблица 2

Table 2

#### Определение оптимального экстрагента *Erodium cicutarium* L. травы

Determination of the optimal extractant of *Erodium cicutarium* L. herbs

Экстрагент The extractant	Содержание экстрактивных веществ, % Content of extractive substances, %	Сумма флавоноидов, % Sum of flavonoids, %	Сумма фенолкарбоновых кислот, % Sum of phenoliccarboxylic acids, %
Вода очищенная Water purified	29.63±0.23	0.78±0.03	3.15±0.9
Спирт этиловый 20% Ethyl alcohol 20%	34.62±0.67	0.96±0.03	3.10±0.08
Спирт этиловый 30% Ethyl alcohol 30%	37.00±0.84	2.30±0.09	3.17±0.04
Спирт этиловый 40% Ethyl alcohol 40%	35.85±1.23	1.92±0.04	3.20±0.06
Спирт этиловый 50% Ethyl alcohol 50%	37.88±0.92	2.62±0.08	3.22±0.07
Спирт этиловый 60% Ethyl alcohol 60%	27.13±0.43	2.40±0.09	2.97±0.09
Спирт этиловый 70% Ethyl alcohol 70%	25.23±0.71	1.67±0.07	2.92±0.12
Спирт этиловый 80% Ethyl alcohol 80%	17.86±0.52	1.25±0.05	2.07±0.07
Спирт этиловый 90% Ethyl alcohol 90%	8.89±0.27	0.76±0.03	0.90±0.04

Таблица 3

Table 3

Определение соотношения сырье:экстрагент *Erodium cicutarium* травыDetermination of the ratio of raw materials:extractant *Erodium cicutarium* L. herbs

Соотношение сырье:экстрагент Ratio of raw materials:extractant	Содержание экстрактивных веществ в пересчете на абсолютно сухое сырье, % Content of extractive substances in terms of absolutely dry raw materials, %	Сумма флавоноидов, % Sum of flavonoids, %	Сумма фенолкарбоновых кислот, % Sum of phenoliccarboxylic acids, %
1:10	37.39±0.67	1.73±0.06	2.57±0,12
1:12	27.23±0.94	1.98±0.06	2.93±0.09
1:14	33.09±0.76	2.66±0.12	3.19±0.14
1:16	31.31±1.01	2.57±0.08	2.98±0.10
1:18	32.66±0.84	2.52±0.12	2.64±0.12

Таблица 4

Table 4

Влияние сухого экстракта *E. cicutarium* на уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови у крысEffect of *E. cicutarium* dry extract on the level of diene conjugates and malondialdehyde in blood serum in rats

Показатели Indicators	Интактная группа Intact group	Контроль Control	Сухой экстракт <i>E. cicutarium</i> <i>E. cicutarium</i> dry extract	
			7 день Day 7	14 день Day 14
Диеновые конъюгаты, условные единицы Diene conjugates, conventional units	2.59 ± 0.11	4.89 ± 0.21	3.59 ± 0.16	3.46±0.10
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл×мин Malondialdehyde, mmol/ml×min	4.8 ± 0.16	7.5 ± 0.19	6.5 ± 0.23	6.05±0.17

## 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.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Привалова Е.Г. – разработка концепции и дизайн исследования, сбор сырья, анализ полученных данных, редактирование текста; Дамдинова Ю.П. – сбор сырья, дизайн химических и технологических исследований, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Цыренжапов А.В. – дизайн фармакологических исследований, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; Посохина А.А. – дизайн технологических исследований, анализ полученных данных, редактирование текста.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Пименов М.Г., Власова Н.В., Зуев В.В., Пешкова Н.А., Байков К.С., Лях Е.М. *Флора Сибири*. Том10, Geraniaceae (Гераниевые) под ред. Пешкова Г.А. Новосибирск: Наука, Сиб. изд. фирма, 1996. 252 с. [Pimenov M.G., Vlasova N.V., Zuev V.V.,

Peshkova N.A., Baikov K.S., Lyakh E.M. *Flora Sibiriae*. Vol.10. Peshkova G.A. editor. Novosibirsk: Nauka, Sib. izd. firma, 1996, 252 p. (in Russ.)].

- Uçan Türkmen F., Koyuncu G., Sarıgüllü Önalan F.E., Erol Ü.H. Kilis'te Sebze Olarak Tüketicilerin *Erodium cicutarium* (L.) L'Hér.'un Metanol Ekstraktının Antioxidan ve Antibakteriyal Aktiviteleri, Fenolik Bileşimi ile Aroma Bileşiklerinin Belirlenmesi. *Karaadeniz Fen Bilimleri Dergisi*. 2023;13(4):1460-1475. DOI: 10.31466/kfbd.1298517.
- Nikolova M., Tsvetkova R., Ivancheva S. Evaluation of antioxidant activity in some *Geraniacean* species. *Botanica Serbica* 2010;34 (2):123-125.
- Bilić V., Stabentheiner E., Kremer D., Dunkić V., Grubešić R.J., Rodríguez J.V. Phytochemical and Micromorphological Characterization of Croatian Populations of *Erodium cicutarium*. *Natural Product Communications*. 2019;14(6). DOI: 10.1177/1934578X19856257
- Bilić V.L., Gašić U., Milojković-Opsenica D., Nemet I., Rončević S., Kosalec I., Rodriguez J.V. First Extensive Polyphenolic Profile of *Erodium cicutarium* with Novel Insights to Elemental Composition and Antioxidant Activity. *Chem Biodivers*. 2020;17(9):e2000280. DOI: 10.1002/cbdv.202000280.
- Привалова Е.Г., Дамдинова Ю.П. Флавоноиды аистника цикутового (*Erodium cicutarium* (L.) .)

- L'Her. ex Aiton) флоры Восточной Сибири.* Москва: ВИЛАР. 2020:312-319 [Privalova E. G., Damdinova Yu. P. Flavonoids of *Erodium cicutarium* (L.) L'Her. ex Aiton of Eastern Siberia. Moscow: VILAR. 2020: 312-319 (in Russ.)] EDN: NRTYPV
7. Al-Snafi A.E. Therapeutic potential of *Erodium cicutarium* - A review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017;4(2):407-413.  
DOI: 10.5281/zenodo.376635
8. Lis-Balchin M.T., Hart S.L. A pharmacological appraisal of the folk medicinal usage of *Pelargonium grossularioides* and *Erodium cicutarium*. *Journal of herbs, spices & medicinal plants.* 1994;2(3):41-48.
9. Duke J. A. *Handbook of Edible Weeds: Herbal Reference Library.* Routledge, 2017. 256 p.  
DOI: 10.1201/9780203719398.
10. Sroka Z., Rzadkowska-Bodalska H., Mazol I. Antioxidative effect of extracts from *Erodium cicutarium* L. *Z Naturforsch C J Biosci.* 1994;49(11-12):881-884.  
DOI: 10.1515/znc-1994-11-1225.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. (in Russ.)] URL: [https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?PAGEN\\_1=5&ysclid=m6ja07fdx2116151861](https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?PAGEN_1=5&ysclid=m6ja07fdx2116151861)
12. Скакун Н.П., Высоцкий Н.Ю. Влияние антибиотиков тетрациклинового ряда на желчеобразовательную функцию печени. *Антибиотики.* 1982;(3):16-20 [Skakun N.P., Vysotskii N.Yu. The effect of tetracycline antibiotics on the bile-forming function of the liver. *Antibiotics.* 1982;(3):16-20 (in Russ.)]
13. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. *Лабораторное дело.* 1981;(4):209-211 [Timirbulatov R.A., Seleznev E.I. Method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing components of the blood and its diagnostic significance. *Laboratornoe delo.* 1981;(4):209-211 (in Russ.)]
14. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело.* 1983;(3):33-35 [Gavrilov B.V., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. *Laboratornoe delo.* 1983;(3):33-35 (in Russ.)]. EDN: SKECVT
15. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.* 3-е изд. доп. Санкт-Петербург: Кирова, 2011. 318 с. [Yunkerov V.I., Grigorev S.G., Rezvantsev M.V. *Mathematical and statistical processing of medical research data.* 3<sup>th</sup> ed. rev. and exp., St. Petersburg: Kirova, 2011. 318 p. (in Russ.)]. EDN: XRYZWX.
16. Çelikler Özer Ö., Kekilli E.B., Kahraman A., ve Orhan İ.E. *Erodium L'her.* (Dönbaba/İğnelik). *Türk Farmakope Dergisi.* 2020;5(1):58-80.

Поступила в редакцию 02.04.2025  
Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Привалова Е.Г., Дамдинова Ю.П., Цыренжапов А.В., Порохина А.А. Получение сухого экстракта *Erodium cicutarium* и исследование его антиоксидантной активности. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):79-84. DOI: 10.21626/vesnik/2025-3/10. EDN: YWWTUK.

## OBTAINING A DRY EXTRACT OF *ERODIUM CICUTARIUM* AND STUDYING ANTIOXIDANT ACTIVITY

© Privalova E.G., Damdinova Yu.P., Tsyrenzhabov A.V., Posokhina A.A.

Irkutsk State Medical University (ISMU)

1, Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, Irkutsk region, 664003, Russian Federation

**Objective** – to obtain an extract of dry *Erodium cicutarium* L., and to study its antioxidant effect on white rats with experimental hepatitis.

**Materials and methods.** The object of the study is the hemlock crane grass (*Erodium cicutarium* (L.) L'hér. ex Aiton.), harvested in 2023 during the mass flowering period in the Baikal region. The extract was obtained by dynamic maceration. The sum of the active substances – phenolic carboxylic acids and flavonoids – was determined using a spectrophotometric method using a SF-2000 spectrophotometer (Russia) in quartz cuvettes with an absorbing layer thickness of 1 cm at a wavelength of 325 and 410 nm, respectively. Experimental hepatitis was reproduced by intragastric administration of tetracycline to rats at a dose of 1 g/kg body weight for 5 days. Simultaneously, from the 2<sup>nd</sup> day of the experiment and for 14 days, the animals were treated with the studied extract. The antioxidant effect of the extract was assessed by the level of malonic dialdehyde and diene conjugates in the blood on days 7 and 14. The experimental results were processed statistically using the Student's t-test.

**Results.** The optimal technological parameters for obtaining a dry extract from the herb *Erodium cicutarium* L., which ensures the maximum yield of active substances and extractives, are the following: the degree of grinding of raw materials is 3 mm, the extractant is 50% ethyl alcohol, the ratio of raw materials:extractant is 1:14. During pharmacological studies of the obtained extract, there was a decrease in the values of diene conjugates and malonic aldehyde in the blood of rats by 27% and 14%, respectively, relative to the control. At the same time, on the 14<sup>th</sup> day, the studied extract contributed to a further decrease in these indicators to 29% and 19%, respectively.

**Conclusion.** The obtained extract from the herb *Erodium cicutarium* L. contained the maximum amounts of active substances, the results of a pharmacological study showed its high antioxidant activity, which indicates its potential effectiveness in combating oxidative stress.

**Keywords:** medicinal plants; *Erodium cicutarium*; dry extract; antioxidant properties.

**Privalova Elena G.** – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, ISMU, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9878-1372. E-mail: eleprivalova@yandex.ru (corresponding author)

**Damdinova Yulia P.** – Post-graduate student at the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, ISMU, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-8286-5456. E-mail: yuliya.d99@mail.ru

**Tsyrenzhabov Arsen V.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, ISMU, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD: 009-0003-8601-5974. E-mail: arsen\_21@mail.ru

**Posokhina Alina A.** – Senior lecturer at the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, ISMU, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-8910-3172. E-mail: alinapos@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

Privalova E.G. – development of the research concept and design, collection of raw materials, analysis of the data obtained, text editing; Damdinova Yu.P. – collection of raw materials, design chemical and technological research, data analysis, writing and editing of the text; Tsyrenzhabov A.V. – design of pharmacological research, analysis and interpretation of the data obtained, text editing; Posokhina A.A. – design of technological research, analysis of the data obtained, text editing.

Received 02.04.2025

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Privalova E.G., Damdinova Yu.P., Tsyrenzhabov A.V., Posokhina A.A. Obtaining a dry extract of *Erodium cicutarium* and studying its antioxidant activity. *Humans and their health*. 2025;28(3):79–84. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/10. EDN: YWWTUK.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЦИАНИДИНОВ В ПОБЕГАХ БОЯРЫШНИКА ПЕРИСТОНАДРЕЗАННОГО (*CRATAEGUS PINNATIFIDA BUNGE*) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАНА БОКСА-БЕНКЕНА

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

Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)  
Россия, 680000, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Побеги боярышника перистонадрезанного – перспективное ценное растительное сырье дальневосточных фитоценозов, заслуживающее внимания отечественной медицины. Одним из классов биологически активных веществ, обеспечивающих фармакотерапевтическую активность данного сырья, являются процианидины.

**Цель** – разработка методики количественного определения суммы процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного с привлечением методологии поверхностного отклика и плана Бокса-Бенкена.

**Материалы и методы.** Побеги боярышника перистонадрезанного заготавливали в 2024 году в фазу начала цветения в естественной природной популяции на территории Хабаровского края. Для количественного определения процианидинов использовали модифицированный метод Porter, основанный на кислотном гидролизе олигомерных процианидинов до антоцианидинов в присутствии катализатора Fe<sup>3+</sup>. Работу выполняли на спектрофотометре UV-1700, Shimadzu (Япония). Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ XV издания ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с помощью пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

**Результаты.** При разработке методики были оптимизированы условия экстракции процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного с помощью методологии поверхностного отклика и плана Бокса-Бенкена. Установлено, что максимальный выход процианидинов достигается при следующей комбинации параметров: экстрагент – спирт этиловый 54%; соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:116, время экстракции – 45 мин. Режим однократной экстракции является достаточным для выхода растворимой фракции процианидинов.

**Заключение.** Разработана методика количественного спектрофотометрического определения суммы процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного, которая будет использована для решения ряда вопросов, связанных со стандартизацией данного вида сырья.

**Ключевые слова:** боярышник перистонадрезанный; процианидины; количественный анализ; спектрофотометрия; стандартизация; план Бокса-Бенкена.

**Мечикова Галина Ярославовна** – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации и фармакологии, ДВГМУ, г. Хабаровск. ORCID iD: 0000-0001-7136-0626. E-mail: galina.m.ya@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

**Матющенко Наталья Владимировна** – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации и фармакологии, ДВГМУ, г. Хабаровск. ORCID iD: 0009-0002-7424-0173. E-mail: k\_fgbot@mail.fesmu.ru

**Слободенюк Елена Владимировна** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой фармации и фармакологии, ДВГМУ, г. Хабаровск. ORCID iD: 0000-0002-7740-3559. E-mail: helena-slobodenuk@yandex.ru

Процианидины – природные вещества растительного происхождения из класса полифенолов. Процианидины являются одной из наиболее распространенных групп полифенолов в рационе человека, поскольку присутствуют во многих пищевых и лекарственных растительных источниках [1-3]. Структурно процианидины являются олигомерами или полимерами флаван-3-олов и состоят исключительно из мономеров катехина и (-)-эпикатехина. В зависимости от стереоконфигурации и связи между мономерами димерные процианидины делят на А-тип и В-тип (рис. 1). Процианидины В-типа характеризуются одинарной межфлавановой связью между мономерами: C4→C8 или C4→C6. Процианидины А-типа содержат кроме межфлавановой связи дополнительную эфирную связь C2→O→C7 [4-6].

Процианидины и их мономеры не относятся к незаменимым веществам для человека, поскольку их отсутствие не вызывает состояния

дефицита. Тем не менее накопленные данные о значимых биологических эффектах этой группы полифенолов все больше привлекают внимание исследователей в области медицины. За счет большого количества гидроксильных групп эти вторичные метаболиты растений обладают высокой антиоксидантной и поглощающей радикалы активностью [7-10]. Значительный ряд исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрирует сосудорасширяющие, кардиопротективные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, противоаллергические возможности процианидиновых растительных комплексов; отдельные представители этой группы полифенолов ингибируют агрегацию тромбоцитов, гиперпроницаемость капилляров, окисление липопротеинов низкой плотности, а также обладают антибактериальным и противовирусным действием [2, 7-9, 11-14]. Показано, что процианидины играют потенциальную защитную роль при нейродегенеративных

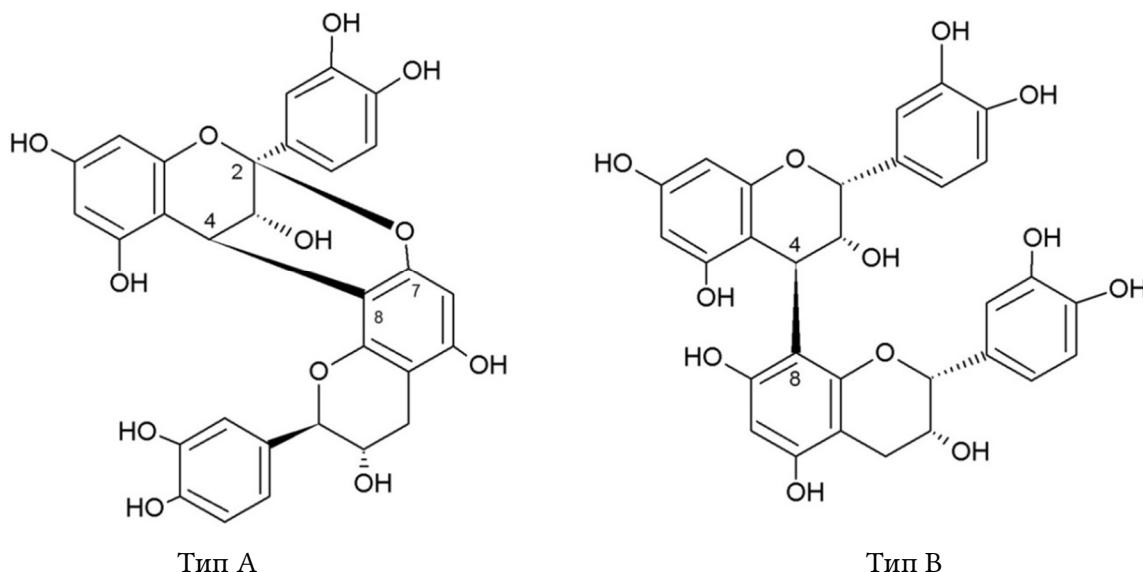


Рис. 1. Структурные формулы процианидинов.

Fig. 1. Structural formulas of procyanidins.

заболеваниях: снижают окислительный стресс, подавляют нейровоспаление и уменьшают агрегацию аномальных белков [15]. Процианидины оказывают защитное действие при некоторых онкологических эпизодах, в частности, выявлено несколько механизмов и молекулярных мишней, потенциально полезных для профилактики и лечения рака [8, 9, 16-19].

Как источники процианидинов интерес представляют виды рода Боярышник (*Crataegus L.*). Процианидины рассматриваются в литературе как наиболее важные активные антиоксиданты листьев, цветков и плодов различных видов боярышника, обеспечивающих их благотворное влияние, прежде всего, на сердечно-сосудистую систему [20-23].

С точки зрения ресурсного потенциала и биологической активности значительный интерес в перспективе дополнительного вида сырья для отечественной медицины заслуживает внимание Боярышник перистонадрезанный (*Crataegus pinnatifida Bunge*) – представитель фитоценозов Российского Дальнего Востока [24-26]. К сожалению, данный вид в Российской Федерации отсутствует в списке фармакопейных растений.

Для включения сырья боярышника перистонадрезанного в ранг официальных требуется провести ряд исследований, обеспечивающих научно обоснованный уровень стандартизации и разработать нормативную документацию.

Целью данного исследования явилась разработка методики количественного определения суммы процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного с привлечением методологии поверхностного отклика и плана Бокса-Бенкена.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Побеги боярышника перистонадрезанного заготавливали в фазу начала цветения (начало июня) в 2024 году в естественной природной популяции Хабаровского края (с. Бычиха, Хабаровский район). Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом в хорошо проветриваемом помещении.

Учитывая, что сырье является неоднородным – представляет собой верхушки ветвей с зелеными стеблями, листьями, цветками и бутонаами, сырье измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм.

Для количественного определения процианидинов использовали модифицированный метод Porter, основанный на кислотном гидролизе олигомерных процианидинов до антоцианидинов в присутствии катализатора  $\text{Fe}^{3+}$  [27].

Для разработки методики точные навески измельченного сырья, соблюдая соотношения массы сырья к объему экстрагента 1:50 1:100 1:150 и 1:200, помещали в колбы со шлифом вместимостью 50 мл. Прибавляли по 50 мл спирта этилового определенной концентрации (40%, 50%, 60%, 70% и 80%), закрывали пробкой и взвешивали с погрешностью  $\pm 0,01$  г. Колбы присоединяли к системе обратных холодильников и нагревали на кипящей водяной бане в течение определенного в эксперименте времени (10, 20, 30 и 60 мин.). Затем колбы охлаждали до комнатной температуры и доводили до первоначальной массы спиртом этиловым соответствующей концентрации. Извлечение фильтровали через обеззоленный фильтр (красная лента), отбрасывали первые

10 мл фильтрата. По 0.1 мл полученных растворов помещали в термостойкие мерные колбы со шлифом вместимостью 10 мл, прибавляли по 8.0 мл кислого н-бутанола (смешивали 95 мл н-бутанола и 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной) и по 0.20 мл 2% раствора квасцов железоаммониевых в 2М растворе хлористоводородной кислоты. Полученную смесь перемешивали, колбы закрывали пробкой и нагревали на кипящей водяной бане в течение 60 мин. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и доводили до метки кислым раствором н-бутанола, перемешивали. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 550 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения соответствующую исследуемую смесь без нагревания.

Содержание суммы процианидинов в абсолютно сухом сырье в процентах (С) вычисляли по формуле, используя удельный показатель поглощения [27].

$$C, \% = \frac{A \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 0,1 \cdot (100 - W)}$$

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения при длине волны 550 нм продукта реакции, полученного в результате окислительного гидролиза процианидинов в кислом бутаноле в присутствии катализатора Fe<sup>3+</sup>, равный 345;

a – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %.

Для измерения оптической плотности использовали спектрофотометр UV-1700, Shimadzu (Япония). Каждый опыт в эксперименте повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ XV издания ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с помощью пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно в ходе разработки методики были установлены независимые факторы, объективно влияющие на эффективность экстракции процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного: концентрация спирта этилового ( $X_1$ ), время экстракции ( $X_2$ ) и соотношение массы сырья к объему экстрагента ( $X_3$ ). Поэтому в задачу следующего этапа разработки методики входило определение значений независимых факторов, прежде всего их комбина-

ции, обеспечивающую максимальную экстракцию процианидинов из сырья. С этой целью использовали методологию поверхностного отклика и трехуровневый дизайн Бокса-Бенкена, представляющий собой математический метод анализа, который позволяет оценить взаимодействия независимых факторов технологического процесса и рассчитать их оптимальные значения с минимальным количеством экспериментальных испытаний [28].

Перед построением модели плана Бокса-Бенкена диапазон каждого независимого фактора экстракции определяли с помощью серии однофакторных экспериментов. В каждом эксперименте изменяли один фактор экстракции, при этом все остальные оставались постоянными. Варьирования концентрации спирта этилового, соотношения массы сырья к объему экстрагента, времени экстракции составляли 40%-80%, 1:50-1:200, 10-60 мин., соответственно. Результаты однофакторных экспериментов представлены на рисунке 2.

Однофакторный экспериментальный анализ показал, что наиболее высокий выход комплекса процианидинов из сырья достигается при использовании 50% спирта этилового, дальнейшее увеличение концентрации спирта не обеспечивало полноту извлечения (рис. 2А).

Оптимальным оказалось соотношение массы сырья к объему экстрагента 1:100, более высокое соотношение приводило, по-видимому, к растворению других веществ, что ухудшало растворимость целевых компонентов (рис. 2С). Положительная прямо пропорциональная зависимость выхода процианидинов наблюдалась с ростом продолжительности экстракции от 20 до 40 мин., далее содержание этой группы веществ в экстракте снижалось (рис. 2В).

Таким образом, на основании наблюдений, полученных в ходе проведения однофакторного экспериментального анализа, были определены диапазоны каждого независимого фактора и составлен план Бокса-Бенкена (3-факторный, 3-уровневый). В таблице 1 представлена матрица плана Бокса-Бенкена, состоящая из 15 точек, включая 3 центральных, кодированные и фактические значения уровней независимых факторов экстракции. Эффективность извлечения процианидинов оценивали по экспериментальному отклику ( $Y_{\text{эксп.}}$ ) – количеству процианидинов в процентах в абсолютно сухом сырье боярышника перистонадрезанного.

Проведенные в соответствии с планом Бокса-Бенкена эксперименты (табл. 1) позволили установить взаимодействия между тремя независимыми факторами экстракции и экспериментальным откликом, которые описываются

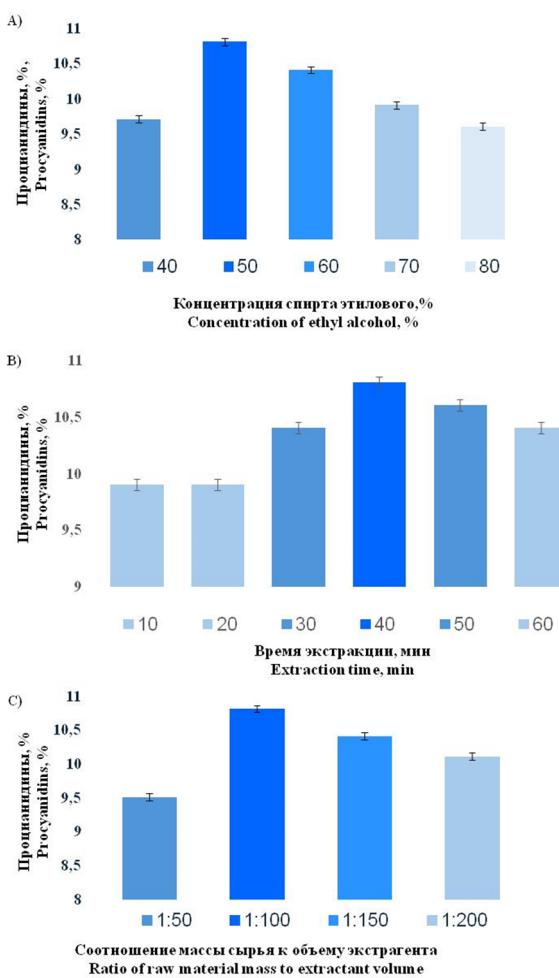


Рис. 2. Однофакторный экспериментальный анализ экстракции процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного: А – концентрация спирта этилового; В – время экстракции; С – соотношение массы сырья к объему экстрагента.

Fig. 2. One-factor experimental analysis of procyandins extracted from hawthorn shoots of *Crataegus pinnatifida*: A – ethyl alcohol concentration; B – extraction time; C – ratio of raw material weight to extractant volume.

следующим полиномиальным регрессионным уравнением второго порядка:

$$Y_{\text{расч}} = 10.82889 + 0.30804X_1 - 0.10262X_2 + 0.66292X_3 + 0.07808(X_1X_2) + 0.10083(X_1X_3) + 0.08000(X_2X_3) - 0.48057(X_1)^2 - 0.44140(X_2)^2 - 0.53249(X_3)^2,$$

где  $Y_{\text{расч}}$  – рассчитанный отклик, связанный с комбинацией независимых факторов; 10.82889 – свободный член уравнения;  $X_n$  – регрессионные коэффициенты линейных факторных эффектов;  $X_{nm}$  – регрессионные коэффициенты эффектов взаимодействия;  $(X_n)^2$  – регрессионные коэффициенты квадратичных факторных эффектов.

Используя уравнение, были рассчитаны прогнозируемые отклики ( $Y_{\text{расч}}$ ) (табл. 1) и проведено их сравнение с экспериментальными ( $Y_{\text{эксп}}$ ) (рис. 3). Высокий коэффициент корреляции ( $R^2=0.97202$ ) указывает на согласованность экспериментального и расчетного отклика, что

определяет адекватность математической модели.

На рисунке 4 представлены поверхности отклика, которые были построены на основе полученного уравнения регрессии. Графические 3D модели поверхностей отклика отражают влияние исследуемых независимых факторов экстракции на выход процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного.

В соответствии с моделью наибольший выход процианидинов рассчитан на уровне 11.11% при следующих оптимизированных условиях: концентрация спирта этилового – 54%; время экстракции – 45 мин.; соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:116. Для подтверждения была проведена метрологическая оценка методики количественного определения процианидинов в побегах боярышника (табл. 2). Выход процианидинов в условиях эксперимента составил  $11.02 \pm 0.08\%$ , что вполне согласуется с расчетным значением. Также установлено, что

увеличение кратности экстракции не влияет на выход целевой группы веществ.

Таким образом, разработана методика количественного спектрофотометрического опреде-

ления суммы процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного, которая будет использована для решения ряда вопросов, связанных со стандартизацией данного вида сырья.

Таблица 1

Table 1

**Конструкция плана Бокса-Бенкена и соответствующие значения откликов при экстракции процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного**

Box-Behnken plan design and corresponding response values for the extraction of procyanidins from hawthorn pustule-adapted hawthorn shoots

№	Кодированные уровни факторов Coded factor levels			Фактические уровни факторов Actual factor levels			Отклик Response	
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Y <sub>эксп.,%</sub> Y <sub>experimental, %</sub>	Y <sub>расч.,%</sub> Y <sub>calculated, %</sub>
1	+1	+1	0	60	60	1:100	10.23±0.08	10.19
2	+1	-1	0	60	30	1:100	10.44±0.06	10.24
3	-1	+1	0	40	60	1:100	9.22±0.08	9.42
4	-1	-1	0	40	30	1:100	9.74±0.05	9.78
5	0	0	0	50	45	1:100	10.82±0.04	10.83
6	+1	0	+1	60	45	1:125	10.71±0.18	10.89
7	+1	0	-1	60	45	1:75	9.29±0.03	9.36
8	-1	0	+1	40	45	1:125	10.14±0.05	10.07
9	-1	0	-1	40	45	1:75	9.12±0.11	8.95
10	0	0	0	50	45	1:100	10.85±0.05	10.83
11	0	+1	+1	50	60	1:125	10.63±0.05	10.50
12	0	+1	-1	50	60	1:75	9.04±0.15	9.01
13	0	-1	+1	50	30	1:125	10.51±0.07	10.54
14	0	-1	-1	50	30	1:75	9.24±0.10	9.27
15	0	0	0	50	45	1:100	10.82±0.06	10.83

**Примечание:** X<sub>1</sub> – концентрация спирта этилового; X<sub>2</sub> – время экстракции; X<sub>3</sub> – соотношение массы сырья к объему экстрагента.

Note: X<sub>1</sub> – ethyl alcohol concentration; X<sub>2</sub> – extraction time; X<sub>3</sub> – ratio of raw material weight to extractant volume.

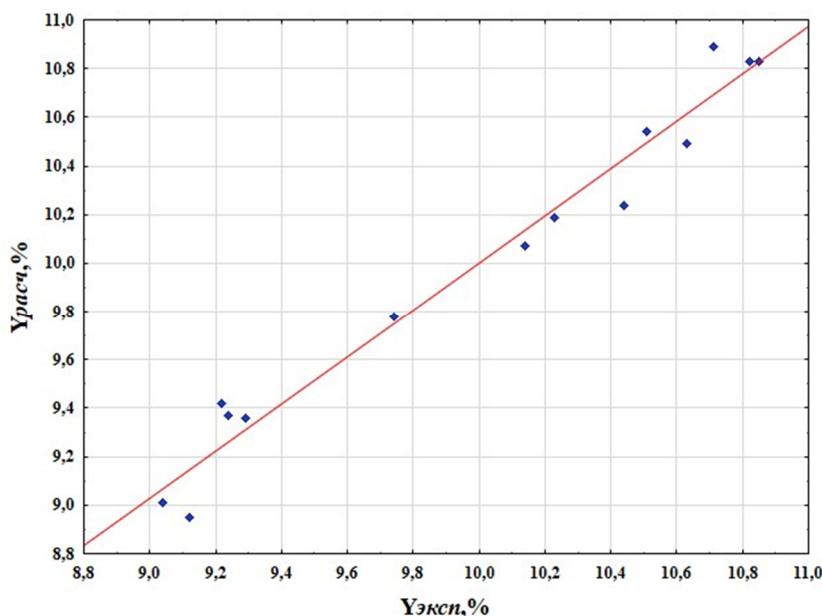


Рис. 3. Сравнение экспериментальных и модельных откликов экстракции процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного.

Fig. 3. Comparison of experimental and model responses to procyanidins extraction from shoots of *Crataegus pinnatifida*.

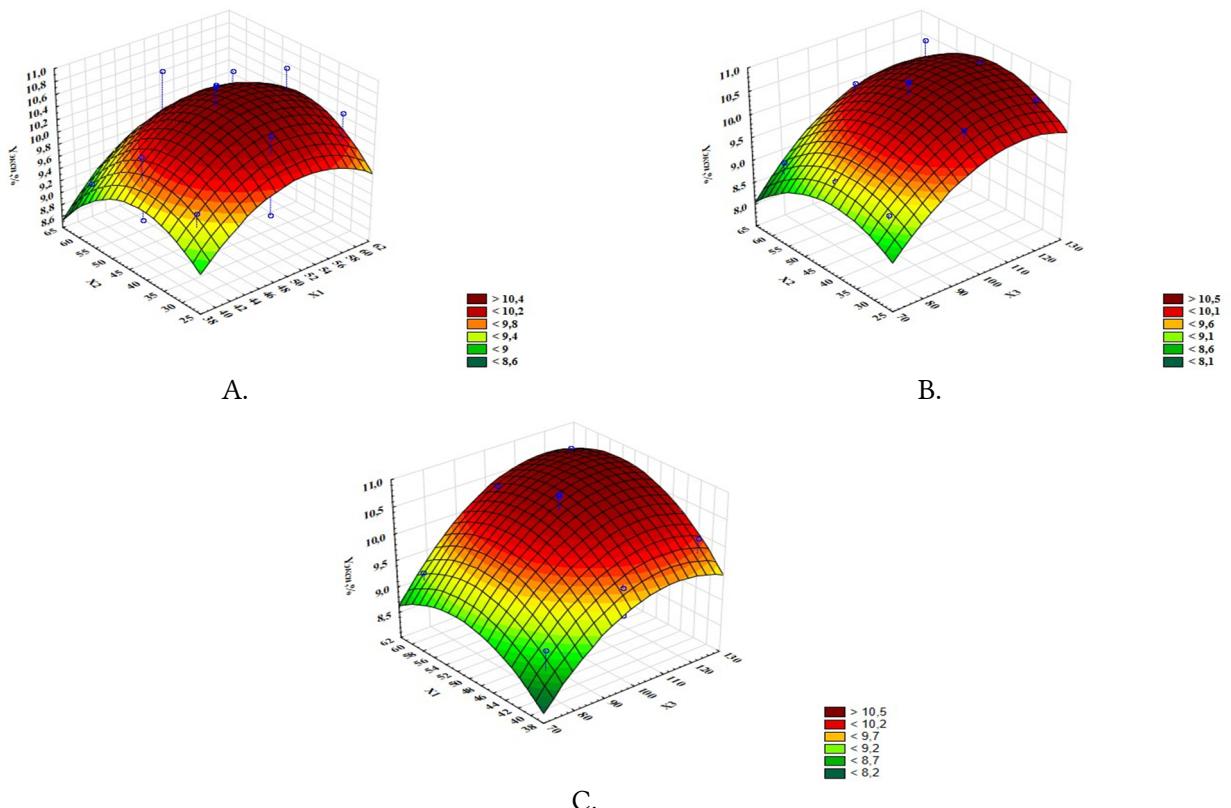


Рис. 4. Графики поверхности отклика, отражающие влияние условий экстракции на выход процианидинов из побегов боярышника перистонадрезанного: А – зависимость содержания процианидинов от концентрации спирта этилового и времени экстракции; В – зависимость содержания процианидинов от времени экстракции и массы сырья к объему экстрагента; С – зависимость содержания процианидинов от концентрации спирта этилового и массы сырья к объему экстрагента.

Fig. 4. Response surface graphs reflecting the effect of extraction conditions on the yield of procyanidins from the shoots of *Crataegus pinnatifida*: A – dependence of procyanidin content on ethyl alcohol concentration and extraction time; B – dependence of procyanidin content on extraction time and raw material mass to extractant volume; C – dependence of procyanidin content on ethyl alcohol concentration and raw material mass to extractant volume.

Таблица 2

Table 2

Условия спектрофотометрической методики количественного определения процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного

Conditions of spectrophotometric technique for the quantitative determination of procyanidins in shoots of hawthorn pistonadrass

Параметры методики Methodology parameters	Оптимизированные значения параметров методики Optimized values of parameters techniques	Метрологические характеристики Metrological characteristics
Измельченность сырья, мм Raw material size reduction, mm	1	
Соотношение массы сырья к объему экстрагента Ratio of raw material weight to extractant volume	1:116	$\bar{X}=11.02$
Концентрация спирта этилового, % Concentration of ethyl alcohol, %	54	$n = 6$
Время экстракции, мин Extraction time, min	45	$f = 5$
Кратность экстракции Extraction rate	1	$S = 0.0771$
Объем аликовты, мл Aliquot volume, ml	0.1	$RSD = 0.6996\%$
Время нагревания испытуемого раствора на кипящей водяной бане для проведения окислительного гидролиза, мин Time of heating the test solution on a boiling water bath for oxidative hydrolysis, min	60	$S_{\bar{x}} = 0.0315$ $P, \% = 95$ $t(P, f) = 2.57$ $\Delta \bar{X} = 0.0809$ $\bar{E} = 0.73\%$

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта в форме субсидий из краевого бюджета Хабаровского края (Соглашение № 83С/2024 от 26.06.2024 г.).

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Мечикова Г.Я. – концепция и дизайн исследования, выполнение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Матющенко Н.В. – статистический анализ, научное редактирование, техническое оформление; Слободенюк Е.В. – анализ и интерпретация полученных данных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hammerstone J.F., Lazarus S.A., Schmitz H.H. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. *J Nutr.* 2000;130(8):2086-2092. DOI: 10.1093/jn/130.8.2086S.
2. Valencia-Hernandez L.J., Wong-Paz J.E., Ascacio-Valdés J.A., Chávez-González M.L., Contreras-Esquivel J.C., Aguilar C.N. Procyanidins: from agro-industrial waste to food as bioactive molecules. *Foods* 2021;10(12):3152. DOI: 10.3390/foods10123152.
3. Zeng Y., Zhao L., Wang K., Renard C.M.G.C., Bourvellec C.L., Hu Z., Liu X. A-type proanthocyanidins: sources, structure, bioactivity, processing, nutrition, and potential applications *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2024;23(3):e13352. DOI: 10.1111/1541-4337.13352.
4. Rue E.A., Glinski J.A., Glinski V.B., van Breemen R.B. Ion mobility-mass spectrometry for the separation and analysis of procyanidins. *J Mass Spectrom.* 2020;55(2):e4377. DOI: 10.1002/jms.4377.
5. Rue E.A., Rush M.D., Breemen R.B. Procyanidins: a comprehensive review encompassing structure elucidation via mass spectrometry. *Phytochem Rev.* 2018;17(1):1-16. DOI: 10.1007/s11101-017-9507-3.
6. Nie F., Liu L., Cui J., Zhao Y., Zhang D., Zhou D., Wu J., Li B., et al. Oligomeric proanthocyanidins: an updated review of their natural sources, synthesis, and potentials. *Antioxidants.* 2023;12(5):1004. DOI: 10.3390/antiox12051004.
7. Alverina C., Ferni, Wirjatmadi B. Procyanidin and its benefits on aging: a literature review. *IJMSCRS.* 2022;2(8):762-769. DOI: 10.47191/ijmscrs/v2-i8-09.
8. Chen H., Wang W., Yu S., Wang H., Tian Z., Zhu S. Procyanidins and their therapeutic potential against oral diseases. *Molecules.* 2022;27(9):2932. DOI: 10.3390/molecules27092932.
9. Dasiman R., Nor N.M., Eshak Z., Mutalip S.S.M., Suwandi N.R., Bidin H. A review of procyanidin: updates on current bioactivities and potential health benefits. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2022;12(5):5918-5940. DOI: 10.33263/BRIAC125.59185940.
10. Li S., Xu M., Niu Q., Xu S., Ding Y., Yan Y., Guo S., Li F. Efficacy of procyanidins against in vivo cellular oxidative damage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139455. DOI: 10.1371/journal.pone.0139455.
11. Osakabe N., Fushimi T., Fujii Y. Hormetic response to B-type procyanidin ingestion involves stress-related neuromodulation via the gut-brain axis: preclinical and clinical observations. *Front Nutr.* 2022;9:969823. DOI: 10.3389/fnut.2022.969823.
12. Ferni Alverina C., Mas'ud A. F. A systematic review of procyanidins: updates on current bioactivities and potential benefits in wound healing. *IJMSCRS.* 2022;2(8):718-723. DOI: 10.47191/ijmscrs/v2-i8-01.
13. Tian Y., Yang C., Yao Q., Qian L., Liu J., Xie X., Ma W., Nie X., et al. Procyanidin B2 activates PPAR $\gamma$  to induce M2 polarization in mouse macrophages. *Front Immunol.* 2019;10:1895. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01895.
14. Qaed E., Almoiliqy M., Al-Hamyari B., Qaid A., Alademy H., Al-Maamari A., Alyafeai E., Geng Z., et al. Procyanidins: a promising anti-diabetic agent with potential benefits on glucose metabolism and diabetes complications. *Wound Rep Reg.* 2023;31(5):688-699. DOI: 10.1111/wrr.13115.
15. Ruan W., Shen S., Xu Y., Ran N., Zhang H. Mechanistic insights into procyanidins as therapies for Alzheimer's disease: a review. *JFF.* 2021;86:104683. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104683.
16. Lee Y. Cancer Chemopreventive Potential of Procyanidin. *Toxicol Res.* 2017;33(4):273-282. DOI: 10.5487/TR.2017.33.4.273.
17. Lei Y., Deng X., Zhang Z., Chen J. Natural product procyanidin B1 as an antitumor drug for effective therapy of colon cancer. *Exp Ther Med.* 2023;26(5):506. DOI: 10.3892/etm.2023.12205.
18. Mao J.T., Lu Q.-Y., Xue B., Neis P., Zamora F.D., Lundmark L., Qualls C., Massie L. A pilot study of a grape seed procyanidin extract for lung cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(8):557-566. DOI: 10.1158/1940-6207.
19. Xue B., Lu Q.-Y., Massie L., Qualls C., Mao J.T. Grape seed procyanidin extract against lung cancer: the role of microRNA-106b, bioavailability, and bioactivity. *Oncotarget.* 2018;9(21):15579-15590. DOI: 10.18632/oncotarget.24528.
20. Hellenbrand N., Sendker J., Lechtenberg M., Petereit F., Hensel A. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Fitoterapia.* 2015;104:14-22. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.04.010.
21. Sendker J., Petereit F., Lautenschläger M., Hellenbrand N., Hensel A. Phenylpropanoid-substituted procyanidins and tentatively identified procyanidin glycosides from Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Planta Med.* 2013;79(1):45-51. DOI: 10.1055/s-0032-1327926.
22. Svedstroem U., Vuorela H., Kostainen R., Tuominen J., Kokkonen J., Rauha J.P., Laakso I., Hiltunen R. Isolation and identification of oligomeric procyanidins from *Crataegus* leaves and flowers. *Phytochemistry.* 2002;60(8):821-825.
23. Kumar D., Arya V., Bhat Z.A., Khan N.A., Prasad D.N. The genus *Crataegus*: chemical and pharmacological perspectives. *Rev Bras Farmacogn.* 2012;22(5):1187-1200. DOI: 10.1590/S0102-695X2012005000094.

24. Черепанов С.К. *Сосудистые растения России и со-пределенных государств (в пределах бывшего СССР)*. Санкт-Петербург: Мир и семья, 1995. 992 с. [Cherepanov S.K. *Vascular plants of Russia and neighbouring states (within the former USSR)*. Saint Petersburg: Mir i sem'ya, 1995. 992 p. (in Russ.)]. END: ZBKYNV.
25. Han X., Zhou Q., Gao Z., Xu G.B., Chen H., Chitrakar B., Sun Y., Zhao W., et al. Characterization of procyanidin extracts from hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) in human colorectal adenocarcinoma cell line Caco-2, simulated digestion, and fermentation identified unique and novel prebiotic properties. *Food Res Int.* 2023;165:112393. DOI: 10.1016/J.FOODRES.2022.112393.
26. Li R., Luan F., Zhao Y., Wu M., Lu Y., Tao C., Zhu L., Zhang C., et al. *Crataegus pinnatifida*: A botanical, ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological overview. *J Ethnopharmacol.* 2023;301(16): 115819. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115819.
27. Porter L.J., Hrstich L.N., Chan B.G. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. *Phytochemistry*. 1986;25(1):223-230. DOI: 10.1016/s0031-9422(00)94533-3.
28. Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandão G.C., Da Silva G.C.P., Portugal L.A., et al. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. *Analytica Chimica Acta*. 2007;597(2):179-186. DOI: 10.1016/J.ACA.2007.07.011.

Поступила в редакцию 14.12.2024

Подписана в печать 25.10.2025

**Для цитирования:** Мечикова Г.Я., Матющенко Н.В., Слободенюк Е.В. Разработка методики количественного определения процианидинов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida* BUNGE) с использованием плана Бокса-Бенкена. *Человек и его здоровье*. 2025;28(3):85–93. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/11. EDN: ZSTBRA.

## DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF PROCYANIDINS IN SHOOTS OF *CRATAEGUS PINNATIFIDA* BUNGE USING THE BOX-BEHNKEN PLAN

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

Far Eastern State Medical University (FESMU)

35, Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, Khabarovsk region, 680000, Russian Federation

The shoots of the hawthorn are a promising raw material of the Far Eastern phytocenoses, deserving the attention of domestic medicine. One of the classes of biologically active substances that ensure the pharmacotherapeutic activity of the plant are procyanidins.

**Objective** – development of a methodology for quantitative determination of the sum of procyanidins in shoots of hawthorn pistonadrass using the surface response methodology and the Box-Behnken plan.

**Materials and methods.** The shoots of the hawthorn were harvested in 2024 during the beginning phase of flowering in the natural population in Khabarovsk Territory. For quantitative determination of procyanidins, we used a modified Porter method based on acid hydrolysis of oligomeric procyanidins to anthocyanidins in the presence of a  $\text{Fe}^{3+}$  catalyst. The tests were performed on a UV-1700 spectrophotometer, Shimadzu (Japan). Statistical processing of the results was carried out in accordance with the GF XV edition of the OFS.1.1.0013 "Statistical processing of the results of physical, physico-chemical and chemical tests" using Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 6.0 software packages.

**Results.** During the development of the technique, the conditions for the extraction of procyanidins from the shoots of hawthorn were optimized using the surface response methodology and the Box-Benken plan. It has been established that the maximum yield of procyanidins is achieved with the following combination of parameters: the extractant is ethyl alcohol 54%; the ratio of the mass of the raw material to the volume of the extractant is 1:116, the duration of extraction is 45 minutes. The single extraction mode is sufficient to yield a soluble fraction of procyanidins.

**Conclusion.** A technique has been developed for the quantitative spectrophotometric determination sum of procyanidins in the shoots of hawthorn, which will be used in solving a number of issues related to the standardization of *Crataegus pinnatifida*.

**Keywords:** *Crataegus pinnatifida* BUNGE; procyanidins; quantitative analysis; spectrophotometry; standardization; Box-Behnken plans.

**Mechikova Galina Ya.** – Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor at the Department of Pharmacy and Pharmacology, FESMU, Khabarovsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7136-0626. E-mail: galina.m.ya@mail.ru

**Matyushchenko Natalia V.** – Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor at the Department of Pharmacy and Pharmacology, FESMU, Khabarovsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-7424-0173. E-mail: k\_fgbot@mail.fesmu.ru

**Slobodenyuk Elena V.** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Pharmacy and Pharmacology, FESMU, Khabarovsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7740-3559. E-mail: helena-slobodenuk@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 work was carried out with the financial support of a grant in the form of subsidies from the regional budget of the Khabarovsk Territory (Agreement No. 83C/2024 dated 06.26.2024).

### AUTHORS CONTRIBUTION

Mechikova G.Ya. – concept and design of the study, experiment execution, analysis and interpretation of the data obtained, writing an article, approving the manuscript for publication; Matyushchenko N.V. – statistical analysis, scientific editing, technical design; Slobodenyuk E.V. – analysis and interpretation of the data obtained.

Received 14.12.2024

Accepted 25.10.2025

**For citation:** Mechikova G.Ya., Matyushchenko N.V., Slobodenyuk E.V. Development of a technique for quantitative determination of procyanidins in shoots of *Crataegus pinnatifida* BUNGE using the Box-Behnken plan. *Humans and their health*. 2025;28(3):85–93. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/11. EDN: ZSTBRA.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов ([icsthje.org](http://icsthje.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](mailto: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 представляются 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 предлагаемая 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 рисунки 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 представляется 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 нерецензируемые 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 потребуется, 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 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл. печ. л. 12,5.  
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 25.06.2025.  
Отпечатано в типографии КГМУ.  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 45(Г).