

ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1998 году

Том 28, № 4

2025

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

Периодичность: 4 раза в год

Оригинал-макет: Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 20,5.
Тираж 1000 экз.
Подписано в печать 25.12.2025.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 50(Г).
Дата выхода в свет 29.12.2025.

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

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

HUMANS AND THEIR HEALTH

peer-reviewed scientific and practical journal

Established in 1998

Vol. 28, No 4

2025

EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief (Kursk)	P.V. Kalutsky,	PhD, MD, Full Professor (Kursk) of Sciences (Moscow)
V.P. Gavrilyuk, <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,	PhD, MD, Full Professor (Belgorod)	A. P. Rachin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
I.L. Drozdova,	PhD, Doctor of Pharmacy (Kursk)	A.A. Savin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	B.S. Sukovatykh,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.K. Iordanishvili,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)	I.G. Khmelevskaya,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
T.A. Ishunina,	PhD, MD, Associate 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 No. 77-3066 of 10.04.2000), since 2021 the journal is named “Humans and their Health”.

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

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

Editorial Board Office:

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

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

ISSN 1998-5746



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 25.12.2025.
Format 60x841/8. C.p.l. 20,5.
1000 copies.
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order No. 50(G).
Date of publication 29.12.2025.

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, Sotinet, 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

**Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Ельникова С.Р.,
Мезенцева А.В., Григорьев Н.Н.**

Жесткость артериальной сосудистой стенки у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента 5

**Хлебодарова Е.В., Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.,
Сараев И.А., Николенко Т.А., Костина Н.Л.,
Мальцева Л.С., Муркамилов И.Т.**

Состояние параметров бронхиальной проходимости и показателей суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии 12

**Липатов В.А., Иванов И.С., Клименко А.Е.,
Объедков Е.Г., Мишина Е.С., Недосекин Р.А.,
Денисов А.А., Андреев П.Ю.**

Эффективность применения местных кровоостанавливающих препаратов на основе хитозан-коллагенового комплекса при моделировании повреждения артерий в остром эксперименте *in vivo* 22

**Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Судаков Д.В.,
Тихонова П.А., Шеховцова В.Б., Гаршина А.Д.**

Искусственный интеллект в диагностике и лечении хирургических заболеваний (обзор литературы)..... 30

Маслова Н.Н., Чухонцева Е.С.

Структура неврологической патологии среди беременных женщин Смоленской области 42

Тятенкова Н.Н., Брагина А.М., Аминова О.С.

Уровень общего холестерина у лиц с разной массой тела 48

**Мещерина Н.С., Степченко М.А., Хардикова Е.М.,
Степченко А.А.**

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: современные парадигмы (обзор литературы)..... 56

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Саргсян М.А., Яшина И.Н., Гусейнова С.Т.,
Вагабов И.У., Довгялло Ю.В.**

Особенности структурной организации альвеолярных дуг челюстей у мужчин 20-25 лет в норме 68

**Демьяшкин Г.А., Гузик А.А., Белокопытгов Д.В.,
Л.Н. Любченко, Цибулевский А.Ю., Григорян Д.М.**

NIS – как диагностический маркер трижды негативного рака молочной железы 75

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

Особенности стоматологического и соматического статуса жителей Курска и Курской области 84

Должиков А.А., Шевченко О.А.

Морфологические проявления иммуномодулирующего эффекта ресвератрола при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе 94

Ханмурзаева Н.Б., Будаичиев Г.М.А., Ханмурзаева С.Б.

Фармакологический потенциал ингибиторов биосинтеза липополисахаридов для прерывания патогенеза агрессивного пародонтита 107

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

**Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A.,
Elnikova S.R., Mezentseva A.V.,
Grigoriev N.N.**

Arterial wall stiffness in patients with lower extremity obliterating atherosclerosis after endovascular revascularization of the iliac segment 5

**Khlebodarova E.V., Mikhin V.P., Khlebodarov F.E.,
Saraev I.A., Nikolenko T.A., Kostina N.L.,
Maltseva L.S., Murkamilov I.T.**

State of bronchial pateness parameters and indicators of the daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension in combination with COPD during cytoprotective therapy 12

**Lipatov V.A., Ivanov I.S., Klimenko A.E.,
Obedkov E.G., Mishina E.S., Nedosekin R.A.,
Denisov A.A., Andreev P.Yu.**

Efficacy of chitosan-based local hemostatic complex in modeling arterial injury in an acute experiment *in vivo* 22

**Barannikov S.V., Cherednikov E.F.,
Sudakov D.V., Tikhonova P.A.,
Shekhovtsova V.B., Garshina A.D.**

Artificial intelligence in the diagnosis and treatment of surgical diseases (literature review)..... 30

Maslova N.N., Chukhontseva E.S.

Structure of neurological pathology among pregnant women in the Smolensk region 42

Tyatenkova N.N., Bragina A.M., Aminova O.S.

Level of total cholesterol in people with different body weights 48

**Meshcherina N.S., Stepchenko M.A.,
Khardikova E.M., Stepchenko A.A.**

Risk factors for cardiovascular diseases: modern paradigms (literature review)..... 56

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

**Sargsyan M.A., Yashina I.N., Guseynova S.T.,
Vagabov I.U., Dovgyallo Yu.V.**

Features of the structural organization of the alveolar arches of the jaws in males aged 20-25 under normal conditions 68

**Demyashkin G.A., Guzik A.A.,
Belokopytov D.V., Lyubchenko L.N.,
Tsibulevsky A.Y., Grigoryan D.M.**

NIS as a diagnostic marker for triple-negative breast cancer..... 75

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

Features of dental and somatic status of residents of Kursk and Kursk region..... 84

Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A.

Morphological manifestations of the immunomodulatory effect of resveratrol in postmenopausal osteoporosis..... 94

**Khanmurzaeva N.B., Budaichiev G.M.A.,
Khanmurzaeva S.B.**

Pharmacological potential of lipopolysaccharide Biosynthesis inhibitors in disrupting the pathogenesis of aggressive periodontitis..... 107

СОДЕРЖАНИЕ

Подтишкина В.Ю., Дмитриева Е.Г., Якимов А.А.

Особенности строения венечного синуса сердца плода человека: пилотное исследование 113

Борукаева И.Х., Ашагре С.М., Абазова З.Х., Умов Т.А., Шваева А.Т.

Иммуномодулирующее действие интервальной гипоксической терапии и стимулированной гиперкапнии при гипертонической болезни: влияние на уровни Hsp70, NF-κB и цитокиновый профиль 123

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р.

Валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона методом ВЭЖХ 131

Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Хорольская Е.А., Жигилей Е.С.

Риск-ориентированный подход к оценке содержания элементов с неустановленным значением предельно допустимого суточного воздействия в препаратах биологического происхождения 138

Митишев А.В., Курдюков Е.Е., Макартцева М.Г., Полякова Е.В., Сарайкин Е.С., Погодина В.С.

Оценка противовоспалительного действия сухого экстракта гречихи красностебельной в модельном эксперименте на крысах 151

CONTENTS

Podtishkina V.Iu., Dmitrieva E.G., Iakimov A.A.

Structural features of the coronary sinus in human fetal heart: a pilot study..... 113

Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Abazova Z.Kh., Umov T.A., Shavaeva A.T.

Immunomodulatory effects of interval hypoxic therapy and stimulated hypercapnia in hypertensive disease: impact on Hsp70, NF-κB levels, and cytokine profile..... 123

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R.

Validation of the quantitative determination of risperidone and paliperidan by HPLC..... 131

Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Khorolskaya E.A., Zhigilej E.S.

Risk-based approach to assessing the content of elements with undefined permitted daily exposure in biological origin drugs 138

Mitishev A.V., Kurdyukov E.E., Makartseva M.G., Polyakova E.V., Saraikin E.S., Pogodina V.S.

Evaluation of the anti-inflammatory effect of dry red-stem buckwheat extract in a model experiment on rats 151

ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА

© Лазаренко В.А.¹, Бобровская Е.А.^{1,2}, Ельникова С.Р.¹, Мезенцева А.В.², Григорьев Н.Н.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Курская областная многопрофильная клиническая больница (КОМКБ)

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

Цель – анализ изменений жесткости артериальной сосудистой стенки у пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в ближайшем послеоперационном периоде после ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 22 пациентов мужского пола с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошного артериального сегмента, II Б-III степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по R. Fontaine-А.В. Покровскому, которым выполнена ангиопластика со стентированием подвздошных артерий. Контрольную группу составили 21 практически здоровый доброволец мужского пола. Исследование жесткости артериальной сосудистой стенки включало измерение показателя САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) до лечения и на 5 день после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента.

Результаты. У пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с поражением аорто-подвздошного артериального сегмента установлено исходное увеличение жесткости артериальной стенки ($7,16 \pm 0,34$) по сравнению с контрольной группой ($5,63 \pm 0,11$, $p < 0,05$). Проведение ангиопластики со стентированием подвздошных артерий приводит к увеличению жесткости артериальной сосудистой стенки. Происходит статистически значимое повышение индекса САVI после операции по сравнению с данными до оперативного вмешательства ($8,51 \pm 0,35$, $p = 0,0087$). Установлена значимая прямая корреляционная связь между исходным значением индекса САVI до операции и его изменением после эндоваскулярной реваскуляризации ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Заключение. Показано наличие взаимосвязи жесткости артериальной сосудистой стенки до и после ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента. Оценка жесткости артериальной сосудистой стенки может быть включена в диагностический алгоритм неинвазивного обследования пациентов как инструмент динамического мониторинга эндоваскулярной реваскуляризации.

Ключевые слова: жесткость артериальной стенки; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; облитерирующий атеросклероз; аорто-подвздошный сегмент; эндоваскулярная реваскуляризация; ангиопластика; стентирование подвздошных артерий.

Лазаренко Виктор Анатольевич – д-р мед. наук., профессор, ректор, зав. кафедрой хирургических болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Бобровская Елена Анатольевна – д-р мед наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3898-5522. E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Ельникова Софья Романовна – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0000-4578-5380. E-mail: sofi20150404@gmail.com

Мезенцева Анна Владимировна – врач-хирург, КОМКБ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2336-3651. E-mail: anmezenceva@mail.ru

Григорьев Николай Николаевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. E-mail: grigorevnm@kursksmu.net

Распространенность заболеваний артерий нижних конечностей во всем мире составляет более 200 миллионов человек, при этом 90% случаев обусловлено атеросклеротическим поражением с разным спектром клинических проявлений [1]. Атеросклеротические изменения артериальных поражений также характеризуются вариабельностью [2, 3]. В 10-24% случаев атеросклеротический процесс локализуется в области бифуркации брюшной аорты [4, 5]. Поражение аорто-подвздошного сегмента является распространенной причиной развития перемежаю-

щейся хромоты и критической ишемии нижних конечностей [5]. В настоящее время отмечается устойчивое увеличение эндоваскулярных вмешательств на аорте и подвздошных сосудах, как способа реваскуляризации конечности, характеризующихся малой травматичностью, минимальным анестезиологическим обеспечением, и, следовательно, низкими показателями операционной летальности, периоперационных осложнений, времени пребывания в стационаре, что и определяет их преимущества у пациентов с критической ишемией, старшей возрастной

группы и тяжелым коморбидным фоном, а также при многоэтажных поражениях артерий нижних конечностей [2, 6-8]. Так, за последнее десятилетие в Российской Федерации, согласно данным Б.Г. Алеяна и соавт., число рентгенэндоваскулярных операций при синдроме Лериша увеличилось с 2928 (в 2012 г.) до 7515 (в 2022 г.) [9]. Ангиопластика и стентирование в лечении окклюзионно-стенотических поражений аорто-подвздошного артериального сегмента позволяют в 98,8% случаев достичь технического успеха [10]. Невозможность эндоваскулярной реканализации окклюзированного аорто-подвздошного сегмента вследствие выраженного кальциноза составляет 1,2% случаев [10]. Вместе с тем эндоваскулярная реваскуляризация подвздошных артерий не исключает повторных вмешательств, частота которых вследствие рестеноза достигает 7,8% [4].

Патофизиологические аспекты изменений сосудов при имплантации стента описаны в работах [11]. Показано, что имплантация стентов приводит к деформирующим изменениям сосуда с нарушением трехмерной артериальной геометрии, создавая так называемые локальные геометрические неровности, связанные с пролабиранием балок стента, это, в свою очередь, модифицирует скорость потока, уменьшает напряжение сдвига эндотелия по всей длине стента и изменяет локальное распределение напряжения сдвига эндотелия в стенке, что и в конечном итоге приводит к неоинтимальной гиперплазии [12]. Есть данные, указывающие, что металлический каркас стента препятствует эластической отдаче сосуда [13]. Механическое повреждающее влияние эндоваскулярных вмешательств обуславливает сложные взаимодействия структурных и клеточных элементов сосудистой стенки и в конечном итоге ремоделирование артериальной стенки, изменяющие ее упруго-эластические свойства. В настоящее время интегральным показателем, отражающим эластические свойства сосудов, по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, является артериальная жесткость [14-16]. Для оценки истинной жесткости артерий применяют сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index (CAVI)) – аналог скорости пульсовой волны (классического показателя жесткости аорты), но не зависящий от внутрисосудистого артериального давления и отраженной волны в сосуде [17-20]. В связи с этим представляет интерес оценка жесткости артерий после эндоваскулярной реваскуляризации.

Целью работы является анализ изменений жесткости артериальной сосудистой стенки у пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в ближайшем послеопера-

ционном периоде после ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было исследовано 22 пациента, которым выполнена ангиопластика со стентированием подвздошных артерий.

Критерии включения: атеросклеротическое поражение аорто-подвздошного артериального сегмента, мужской пол, II Б-III степень хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по R. Fontaine-A.B. Покровскому.

Критерии исключения: заболевания печени, системы крови, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, острая и хроническая патология в стадии обострения, онкологические заболевания на момент обследования и в анамнезе, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, дегенеративные заболевания нервной системы, пациенты после открытых и эндоваскулярных операций на нижних конечностях, коронарных артериях в анамнезе, тромбоз зоны реконструкции в раннем послеоперационном периоде.

Всем пациентам проводили общее клиническое обследование, ультразвуковое исследование аорты и артерий нижних конечностей до и после операции, аортографию и ангиографию нижних конечностей перед операцией. Исследование жесткости артериальной сосудистой стенки включало измерение показателя CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) на правых (R-CAVI) и левых (L-CAVI) конечностях на аппарате «VaSeraVS-1500» (Fukuda Denshi Company Ltd, Токио, Япония) до лечения и на 5 день после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента. Выбор тактики лечения и проводимую стандартную терапию осуществляли согласно рекомендациям [1, 21]. Осложнений и летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не выявлено.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Контрольную группу составили 21 практически здоровый доброволец мужского пола (средний возраст $19,81 \pm 2,52$ года) не имеющие на момент проведения исследования выявленных острых или хронической патологии, в том числе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, с умеренным уровнем физической активности, 2-3 раза в неделю занимающиеся спортом. Измерение показателя CAVI в контрольной группе проводилось однократно.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного

набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Характер распределения анализируемых параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна-Уитни или Вилкоксона. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$ и $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего и σ – стандартное отклонение признака. Применялись методы параметрического корреляционного анализа, включающего определение коэффициентов корреляции с поправкой Р. Фишера z . Значимость показателей r оценивали путем вычисления критериев t и t_z и сравнения их значений с контрольными точками t_{st} . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение жесткости артериальной сосудистой стенки в группе исследования до и после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента и контрольной группе представлено в таблице 2.

У пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с поражением аорто-подвздошного артериального сегмента отмечается значимо выше индекс САVI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных показал, что ангиопластика со стентированием подвздошных артерий приводит к увеличению жесткости артериальной стенки. Так после проведения эндоваскулярной реваскуляризации в группе исследования отмечался статистически значимый рост показателя по сравнению с данными, полученными до оперативного вмешательства ($p = 0,0087$).

Установлена значимая прямая корреляционная связь между исходным значением индекса САVI до операции и его изменением после эндоваскулярной реваскуляризации ($r = 0,55$, $t = 2,93$, $p < 0,05$).

Известна роль факторов, ассоциированных с повышенной артериальной жесткостью, среди которых возраст, артериальная гипертензия, мужской пол, курение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, а также ряд других факторов, таких как гипоксия, окислительный стресс [14-16, 22-24]. На сегодняшний день среди методов оценки истинной артериальной жесткости зарекомендовал, по мнению экспертов, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, и в целом может рассматриваться как независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно на доклинических стадиях [14, 15, 25-27]. Эндоваскулярное лечение окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного артериального сегмента является методом выбора и демонстрирует эффективность и безопасность у пациентов с критической ишемией и тяжелой сопутствующей патологией и возможно при сложных поражениях, независимо от протяженности окклюзии [28-30].

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика пациентов (n=22)

Clinical characteristics of patients (n=22)

Показатели Indicators	Значение Value
Возраст, лет Age, years	59.77±7.99
Длительность заболевания, месяцы Duration of illness, months	28.17±4.46
Хроническая артериальная недостаточность II Б степень Chronic arterial insufficiency II B degree	9 (40.9%)
Хроническая артериальная недостаточность III степень Chronic arterial insufficiency III degree	13 (59.1%)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%) Coronary heart disease, abs. (%)	12 (54.5%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%) Hypertension, abs. (%)	14 (63.6%)
Статус курения Smoking status	12 (50%)

В рамках нашего исследования проанализировано изменение индекса САVI у пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, показавшее повышение показателя после эндоваскулярной реваскуляризации, отражающего жесткость артериальной сосудистой стенки, обусловленную ее морфологической перестройкой после ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента. Это в свою очередь может служить прогностическим инструментом в оценке послеоперационного течения и требует дальнейшего изучения.

Ограничениями нашего исследования являются небольшое число пациентов и необходимость отдаленного периода наблюдения.

Таким образом, оценка жесткости артериальной сосудистой стенки может быть включена в диагностический алгоритм комплексного неинвазивного обследования пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в динамике эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента.

Таблица 2

Table 2

Жесткость артериальной сосудистой стенки в группе исследования до и после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента и контрольной группе

Stiffness of the arterial vascular wall in the study group before and after endovascular revascularization of the iliac segment and in the control group

Показатель Indicator	Группа исследования Research Group (n=22)		Контрольная группа Control group (n=21)
	до операции before the operation	после операции after the operation	
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс Cardiac-ankle vascular index	7.16±0.34 *	8.51±0.35 * #	5.63±0.11

Примечание: *P<0,05 – значимость различий по сравнению с контрольной группой; #P<0,05 – значимость различий по сравнению с данными до операции.

Note: *P<0,05 – the significance of the differences compared to the control group; #P<0,05 – significance of differences compared to pre-operative data.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В соответствии с Хельсинкской декларацией, от пациентов было получено информированное добровольное согласие на лечение и обследование. Одобрение Местного комитета по этике не запрашивалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shu J., Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379–381. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033
- Джуракулов Ш.Р., Аверков О.В., Вечорко В.И., Ташлиев К.В., Корниенко Ю.А., Ступин В.А. Баллонная ангиопластика и стентирование аортоподвздошного сегмента у пациентки с критической ишемией при подтвержденном COVID-19. *Эндоваскулярная хирургия*. 2022;9(3):297–302. [Dzhurakulov Sh.R., Averkov O.V., Vechorko V.I., Tashliev K.V., Kornienko Yu.A., Stupin V.A. Aortoiliac balloon angioplasty and stenting in a female patient with critical limb ischemia

and confirmed COVID-19. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2022;9(3):297–302 (in Russ.)). DOI: 10.24183/2409-4080-2022-9-3-297-302. EDN: GFWSTB.

- Cheng M., Lavi P., Tran-McCaslin M., Chun L., Lew W., Patel K. Aortoiliac endarterectomy: a useful tool in modern vascular practice. *Ann Vasc Surg*. 2020;68:572.e5–7. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.04.077.
- Троицкий А.В., Хабазов Р.И., Паршин П.Ю., Грязнов О.Г., Лысенко Е.Р., Орехов П.Ю., Зайцев М.В., Шабалтас Е.Д. и др. Сочетанные операции при этажных поражениях аортоподвздошного и бедренно-подколенного сегментов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005;11(2):113–121. [Troitskiy A.V., Khabazov R.I., Parshin P.Yu., Gryaznov O.G., Lysenko E.R., Orekhov P.Yu., Zaytsev M.V., Shabaltas E.D., et al. Combined surgeries for multiple lesions of the aortoiliac and femoral-popliteal segments. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005;11(2):113–121 (in Russ.)). EDN: PFRAQV.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. 2019. 89 с. [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. 2019. – 89 p. (in Russ.)].
- Lyden S.P., Smouse H.B. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease. *J Endovasc Ther*. 2009; 16:115–118. DOI: 10.1583/08-2659.1

7. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
8. Ray J.J., Eidelson S.A., Karcutskie C.A., Meizoso J.P., DeAmorim H., Goldstein L.J., Karwowski J., Bornak A. Hybrid Revascularization Combining Iliofemoral Endarterectomy and Iliac Stent Grafting for TransAtlantic Inter-Society Consensus C and D Aortoiliac Occlusive Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;50:73-79. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.11.061.
9. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2022 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2023;10(Специальный выпуск):S5–S256. [Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2022). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2023;10(Special Issue):S5–S256 (in Russ.)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2023-10S-S5-S256
10. Папоян С.А., Щеголев А.А., Абрамов И.С., Громов Д.Г., Сыромятников Д.Д., Асатурян К.С., Амирханян Д.С. Результаты эндоваскулярных вмешательств на аорто-подвздошном сегменте. *Эндоваскулярная хирургия*. 2022;9(4):382–388. [Papoyan S.A., Shchegolev A.A., Abramov I.S., Gromov D.G., Syromyatnikov D.D., Asaturyan K.S., Amirkhanyan D.S. Results of endovascular interventions on the aortoiliac segment. *Russian Journal Endovascular Surgery*. 2022;9(4):382–388 (in Russ.)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2022-9-4-382-388. EDN: RGTAP.
11. Столяров А.П., Федорова М.Г., Харитонов Е.А., Аверкин Н.С. Патофизиологические и морфологические данные об изменениях стенок сосудов после операции стентирования. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2018;2(46):131–143. [Stolyarov A.P., Fedorova M.G., Kharitonov E.A., Averkin N.S. Pathophysiological and morphological data on vascular changes after stent implantation. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2018;2(46): 131–143 (in Russ.)]. DOI 10.21685/2072-3032-2018-2-14. EDN: YOEGUX.
12. Koskinas K.C., Chatzizisis Y.S., Antoniadis A.P., Giannoglou G.D. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1337-1349. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.903.
13. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2012;98(6):91–95. [Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and thrombosis inside the stent: pathogenetic mechanisms of development and prognostic markers. *Russian cardiological journal*. 2012;98(6):91–95 (in Russ.)]. EDN: PJOIDF.
14. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19 [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Ya.A., Sumin A.N., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. EDN: VUWMTP.
15. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
16. Safar M.E., O'Rourke M.F. *Arterial Stiffness in Hypertension. Handbook of Hypertension*. Edinburgh; New York: Elsevier, 2006. 598 p.
17. Ibata J., Sasaki H., Kakimoto T., Matsuno S., Nakatani M., Kobayashi M., Tatsumi K., Nakano Y., et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):265-270. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.016.
18. Sorokin A., Kotani K., Bushueva O., Taniguchi N., Lazarenko V. The cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index in young russians. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(2):211-218. DOI: 10.5551/jat.26104.
19. Shirai K., Hiruta N., Song M., Kurosu T., Suzuki J., Tomaru T., Miyashita Y., Saiki A., et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-938. DOI: 10.5551/jat.7716.
20. Miyoshi T., Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
21. TASC II. Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) document on management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc. Surg*. 2007;1:63–65. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
22. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050-1055. DOI: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d
23. Гапон Л.И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*.

- журнал. 2024;29(5):5924. [Gapon L.I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5924. EDN VPKVJT
24. Kadoglou N.P.E., Moulakakis K.G., Mantas G., Kakisis J.D., Mylonas S.N., Valsami G., Liapis C.D. The Association of Arterial Stiffness With Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. *Angiology*. 2022;73(7):668-674. DOI: 10.1177/00033197211068936.
 25. Namekata T., Suzuki K., Ishizuka N., Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;10:11-51. DOI: 10.1186/1471-2261-11-51.
 26. Matsushita K., Ding N., Kim E.D., Budoff M., Chirinos .A., Fernhall B., Hamburg N.M., et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. DOI: 10.1111/jch.13425.
 27. Bäck M., Topouchian J., Labat C., Gautier S., Blacher J., Cwynar M., de la Sierra A., Pall D., et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine*. 2024;103:105107. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105107.
 28. Папоян С.А., Шеголев А.А., Абрамов И.С. Современная стратегия лечения синдрома Лериша. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6(4):284-291. [Papoyan S.A., Shchegolev A.A., Abramov I.S. Modern approaches for the treatment of Leri's syndrome. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2019;6(4):284-291 (in Russ.)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-4-284-291. EDN: ODLPKJ.
 29. Antonello M., Squizzato F., Bassini S., Porcellato L., Grego F., Piazza M. Open repair versus endovascular treatment of complex aortoiliac lesions in low risk patients. *J Vasc Surg*. 2019;70(4):1155-1165.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.12.030.
 30. Jiang X.L., Shi Y., Chen B., Jiang J.H., Ma T., Lin C.P., Guo D.Q., Xu X., et al. Long-term results of extensive aortoiliac occlusive disease (EAIOD) treated by endovascular therapy and risk factors for loss of primary patency. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(8):913-919. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001229.

Поступила в редакцию 18.05.2025
Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Ельникова С.Р., Мезенцева А.В., Григорьев Н.Н. Жесткость артериальной сосудистой стенки у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей после эндоваскулярной реваскуляризации подвздошного сегмента. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):5-11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/01. EDN: ENZCYX.

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

© Lazarenko V.A.¹, Bobrovskaya E.A.^{1,2}, Elnikova S.R.¹, Mezentseva A.V.², Grigoriev N.N.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital (KRMCH)

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

Objective – the aim of the study is to analyze changes in arterial vascular wall stiffness in patients with lower extremity obliterating atherosclerosis in the immediate postoperative period after angioplasty with stenting of the iliac segment.

Materials and methods. The analysis of the treatment of 22 male patients with atherosclerotic lesion of the aorto-iliac arterial segment, II B-III degree of chronic arterial insufficiency of the lower extremities according to R. Fontaine - A.V. Pokrovsky, who underwent angioplasty with stenting of the iliac arteries. The control group consisted of 21 male volunteers who were considered to be in good health. The study of arterial wall stiffness included the measurement of the CAVI (cardiac-ankle vascular index) before treatment and on the 5th day after endovascular revascularization of the iliac segment.

Results. In patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities with damage to the aorto-iliac arterial segment, there was an initial increase in arterial wall stiffness (7.16 ± 0.34) compared to the control group (5.63 ± 0.11 , $p < 0.05$). Angioplasty with iliac artery stenting leads to an increase in arterial vascular wall stiffness. There is a statistically significant increase in the CAVI index after surgery compared to the data before surgery (8.51 ± 0.35 , $p = 0.0087$). There is a significant direct correlation between the initial value of the CAVI index before surgery and its change after endovascular revascularization ($r = 0.55$, $p < 0.05$).

Conclusion. The presence of a relationship between the arterial vascular wall stiffness before and after angioplasty with stenting of the iliac segment has been shown. The assessment of the arterial vascular wall stiffness can be included in the diagnostic algorithm of non-invasive examination of patients as a tool for dynamic monitoring of endovascular revascularization.

Keywords: arterial wall stiffness; cardio-ankle vascular index; obliterating atherosclerosis; aorto-iliac segment; endovascular revascularization; angioplasty; and stenting of the iliac arteries.

Lazarenko Viktor A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Surgical Diseases, Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Bobrovskaya Elena A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3898-5522. E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru (corresponding author)

Elnikova Sofia R. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0000-4578-5380. E-mail: sofi20150404@gmail.com

Mezentseva Anna V. – surgeon, KRMCH, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2336-3651. E-mail: annezenceva@mail.ru

Grigoriev Nikolay N. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: grigorevnn@kursksmu.net

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

In accordance with the Declaration of Helsinki, informed voluntary consent was obtained from patients for treatment and examination. Local ethics committee approval was not requested.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

AUTHORS CONTRIBUTION

Lazarenko V.A. – the concept and design of the study, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Bobrovskaya E.A., Grigoriev N.N. – concept and design development, collection and processing of material; Elnikova S.R. – clinical part of the study, collection of material; Mezentseva A.V. – clinical part of the study, text writing, editing, research concept and design.

Received 18.05.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Elnikova S.R., Mezentseva A.V., Grigoriev N.N. Arterial wall stiffness in patients with lower extremity obliterating atherosclerosis after endovascular revascularization of the ileal segment. *Humans and their health*. 2025;28(4):5–11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/01. EDN: ENZCYX.

СОСТОЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ НА ФОНЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Хлебодарова Е.В.¹, Михин В.П.¹, Хлебодаров Ф.Е.², Сараев И.А.¹, Николенко Т.А.¹, Костина Н.Л.¹, Мальцева Л.С.¹, Муркамилов И.Т.³

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Курчатовская центральная районная больница (Курчатовская ЦРБ)

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

³ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева (КГМА)

Кыргызская Республика, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92

Высокая частота сочетания артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена рядом тесных патогенетических взаимосвязей, что усугубляет течение АГ и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Цель – оценить взаимосвязь степени нарушения бронхиальной проходимости и параметров суточного профиля артериального давления (СПАД) у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне комплексной терапии, включающей мельдоний.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 80 пациентах с АГ 2 стадии, с явлениями ишемии миокарда при высоких физических нагрузках. Из которых в 40 случаях АГ сочеталась с ХОБЛ среднетяжелого течения. Больные были рандомизированы в четыре группы по 20 человек. Пациенты первой группы имели только АГ, второй – АГ и ХОБЛ. Обе группы получали традиционную терапию. В третьей группе (АГ) и четвертой группе (АГ и ХОБЛ) наряду с традиционной терапией назначался мельдоний. При включении в исследование и через 6 мес. терапии оценивались показатели функции внешнего дыхания ФВД и СПАД.

Результаты. До начала исследования у больных АГ и ХОБЛ показатели ФВД были снижены. Включение в комплексную терапию мельдония в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ сопровождалось увеличением ОФВ1, а также приростом отношения ОФВ1/ЖЕЛ ($p < 0,05$).

Исходные параметры уровня СПАД были выше нормы. К 6-му мес. наблюдений отмечалось снижение показателей СПАД во всех группах на фоне проводимой терапии. У лиц, получавших на фоне стандартной терапии мельдоний, отмечалось более выраженное снижение СПАД, в сравнении с больными, получавшими традиционную терапию ($p < 0,05$).

Заключение. Добавление мельдония к стандартной терапии у больных АГ в сочетании с ХОБЛ способствует повышению параметров ФВД: ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ, а также ассоциируется с более выраженным снижением СПАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких; цитопротекторы; мельдоний.

Хлебодарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0006-4041-3848. E-mail: xlebodarovaev@kursksmu.net

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

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

Сараев Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-58956-4894. E-mail: saraevia@kursksmu.net

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

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

Мальцева Лина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0002-4467-371X. E-mail: lmal0785@rambler.ru

Муркамилов Илхом Торобекович – д-р мед. наук, чл.-корр. РАЕ, доцент кафедры факультетской терапии, КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек. ORCID: 0000-0001-8513-9279. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

АГ является одной из наиболее распространенных патологий взрослого населения, АГ страдает до 53,9% лиц в возрасте от 35 до 74 лет в российской популяции. [1]. Российское когортное исследование, выполненное в Томске, продемонстрировало, что независимо от других предикторов наличие АГ увеличивает риск смерти от всех причин в 1,61 раза [2]. Высокая частота сочетания АГ и ХОБЛ обусловлена ря-

дом тесных патогенетических взаимосвязей: формированием эндотелиальной дисфункции, усилением процессов свободно-радикального окисления, оксидативным стрессом, хроническим системным воспалением, что усугубляет течение АГ и риск ССО [3-7]. ХОБЛ занимает второе место среди причин смертности в мире (после болезней системы кровообращения (БСК)) и является существенной медико-

социальной проблемой, ведущей к сокращению продолжительности жизни и ранней инвалидизации. [8]. Как АГ, так и ХОБЛ независимо друг от друга ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [9,10]. Наличие дыхательной недостаточности по obstructivному типу ассоциируется с низким объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), представляя собой фактор риска сердечно-сосудистой смертности, сравнимый по силе воздействия с другими ключевыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР). Учитывая, что наличие ХОБЛ ассоциируется с нарушением параметров ФВД, в случае сочетания АГ с ХОБЛ, последнее способствует ремоделированию органов мишеней, развитию атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых осложнений [11]. В исследовании The Lung Health Study у курильщиков с умеренной степенью бронхиальной обструкции установлено, что снижение ОФВ1 на 10% сопровождается ростом общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности на 28%, а риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает на 20% [12, 13].

Высокая частота сочетания АГ и ХОБЛ обусловлена сходством ряда их ключевых патогенетических механизмов: состояние тканевой гипоксии, активация свободно-радикальных процессов, нарушение функциональной активности сосудистого эндотелия, дисбаланс нейрогуморальных факторов, регулирующих сосудистый тонус, экспрессия оксида азота (NO), дисбаланс в синтезе и деградация коллагена в структуре сосудистой стенки и бронхиального дерева, что в обоих случаях ведет к потере их эластичности [14, 15]. Наличие при ХОБЛ персистирующего системного воспаления способствует эндотелиальной дисфункции и прогрессированию АГ, а гипоксия и нарушение микроциркуляции служат весомым фактором ССР [2, 4, 16-18]. В этой связи коррекция эндотелиальной дисфункции и снижение активности воспаления представляется важной задачей по вторичной профилактике АГ и поражения органов-мишеней [19-22].

Распространение «легочных» воспалительных цитокинов и свободных радикалов в системный артериальный кровоток [23, 24] в сочетании с хронической гипоксией инициирует повреждение сосудистой стенки, нарушение системы регуляции сосудистого тонуса [12] и поражение органов мишеней [25, 26].

В этой связи применение у больных АГ в сочетании с ХОБЛ цитопротективных препаратов, обладающих антиоксидантным и эндотелийпротективным действием, представляется

оправданным [27,28]. Одним из таких средств является мельдоний-(3-2,2,2-триметилгидразиний), который наряду с оптимизацией митохондриального энергетического обмена снижает «кислородную стоимость» синтеза одной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), активирует экспрессию NO в эндотелиоцитах, что определяет его ангиопротективную активность [29].

Несмотря на многочисленные исследования эффективности мельдония при ССР, возможности его применения при сочетании АГ и ХОБЛ практически не исследовались [29-31].

Цель исследования – оценить взаимосвязь степени нарушения бронхиальной проходимости и параметров СПАД у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне комплексной терапии, включающей мельдоний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 80 пациентов 35-67 лет ($48,3 \pm 5,1$ года) с АГ 2-й стадии [2,21], из которых в 40 случаях АГ сочеталась с ХОБЛ среднетяжелой степени. Пациенты эпизодически принимали гипотензивные препараты, в связи с чем целевой уровень АД не был достигнут. Гипертонический анамнез составил от 4 до 14 лет ($8,3 \pm 1,2$ года).

Критерии включения: АГ 2-й стадии с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. и выше в сочетании с явлениями ишемии миокарда при высоких физических нагрузках; отсутствие регулярной гипотензивной терапии; наличие ХОБЛ среднетяжелой степени с нарушением ФВД (соотношение объема форсированного выдоха за 1 сек. к форсированной жизненной емкости легких ОФВ₁/ФЖЕЛ $<0,7$ (70%), $50\% < \text{ОФВ}_1 < 80\%$ от должного); отсутствие обострений в течение 1 мес. [32].

Критерии исключения: вторичная (симптоматическая) АГ; наличие ассоциированных клинических состояний [33]; сердечная недостаточность по левожелудочковому типу [34]; дисциркуляторная энцефалопатия (II стадия и выше); хроническая болезнь почек стадия 3б и выше [35]; печеночная недостаточность; наличие онкологических и психических заболеваний; сахарный диабет; индекс массы тела выше $35,0 \text{ кг/м}^2$ [36].

Гипотензивная терапия включала: амлодипин 5-20 мг/сут., периндоприл 4-8 мг/сут., при недостаточной эффективности лечение дополнялось индапамидом 2,5 мг/сут. В течение мес. проводилось титрование дозы гипотензивных препаратов и коррекция АД. Оценка эффективности терапии осуществлялась офисным измерением АД. Для достижения целевого уровня

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л)) больные получали аторвастатин 40-80 мг/сут., либо сочетанную терапию аторвастатин и эзетимиб 10 мг/сут. [37]. При сочетании АГ с ХОБЛ терапия дополнялась формотеролом 12-24 мкг, 1-2 вдоха 2 р/день и ипратропиума бромид 40 мкг, 4 р/день. По потребности использовался сальбутамол 100-200 мкг, 1-2 ингаляции. Все пациенты получали традиционную терапию. Лечение ХОБЛ больными проводилось систематически на всем протяжении болезни.

Пациенты были рандомизированы на 4 группы (критерии рандомизации: возраст, пол, наличие или отсутствие курения) с учетом наличия или отсутствия ХОБЛ и характера медикаментозной терапии: 1-я группа – пациенты с АГ без сопутствующих заболеваний, применявшие только традиционную терапию (n=20); 2-я группа – пациенты с АГ + ХОБЛ, применявшие традиционную терапию для каждого из заболеваний (n=20); 3-я группа – пациенты с АГ без сопутствующих заболеваний, получавшие в дополнение к традиционной терапии мельдоний (n=20); 4-я группа – пациенты с АГ + ХОБЛ, получавшие в дополнение к традиционной терапии мельдоний (n=20). Мельдоний получали перорально (500 мг × 2 р/сут.) в течение 6 мес.

Оценивали показатели ФВД: жизненная емкость легких ЖЕЛ (%), ФЖЕЛ (%), ОФВ₁ (%), ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) с использованием спирографа СМП-02-«Р-Д». Расчет параметров по методу Клемента Р.Ф. и Зильбера Н.А. [38].

Проведено СМАД с оценкой: среднее диастолическое артериальное давление (СДАД), среднее систолическое артериальное давление (ССАД), индекс времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекс времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекс площади диастолического артериального давления (ИПДАД), индекс площади систолического артериального давления (ИПСАД). Исследование СМАД осуществлялось на мониторе МЭКГ-ДП-01м. Применялся осциллометрический метод [39,40].

Обследование проводилось при включении в исследование и через 6 мес. наблюдения.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программы STATISTICA 10,0. Характер распределения выборки определялся по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых группах оценивалась по критерию Манна-Уитни, критерию Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Достоверность динамики показателей определяли по t-критерию Стъ-

юдента для парных измерений. Уровнем критической значимости (p) считали значения <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка исходных параметров ФВД в исследуемых группах представлена в табл. 1. До начала исследования у пациентов с АГ показатели ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ находились в пределах нормальных значений. Значимые нарушения вентиляционной функции легких отмечались в группе больных АГ+ХОБЛ. Показатели ФВД, характеризующие бронхиальную проходимость, были существенно снижены, что свидетельствовало о наличии бронхиальной обструкции.

У больных АГ+ХОБЛ, получавших комплексную традиционную терапию, изменений параметров ФВД не наблюдалось, что обусловлено, вероятно, высокой приверженностью пациентами бронхолитической терапии до включения в исследование, однако прием гипотензивных препаратов был эпизодическим и непостоянным.

Включение в комплексную терапию мельдония в группе АГ+ХОБЛ сопровождалось выраженным увеличением ОФВ₁ на 34,5% (p<0,05). Динамики ЖЕЛ, ФЖЕЛ у больных АГ + ХОБЛ не отмечалось.

Отношение ОФВ₁/ЖЕЛ у больных АГ+ХОБЛ на фоне традиционной терапии значимо не изменилось. В группе, где применялась гипотензивная терапия в сочетании с мельдонием, отмечался прирост отношения ОФВ₁/ЖЕЛ на 19% (p<0,05) у пациентов АГ+ХОБЛ (табл. 1).

В табл. 2 представлены изменения СПАД: ИВСАД, ИВДАД, ИПСАД, ИПДАД, ССАД, СДАД у пациентов, получавших традиционную терапию и гипотензивную терапию с мельдонием. При оценке исходного уровня параметров СПАД установлено, что они были выше нормы. Различий по величинам ИВСАД, ИВДАД и ИПСАД, ИПДАД, ССАД и СДАД между группами не было (p>0,05). Величина ССАД и СДАД превышала референтные значения во всех группах.

Снижение показателей ИВСАД, ИВДАД, ИПСАД, ИПДАД, ССАД, СДАД при лечении отмечалось во всех группах. К 6-му мес. исследования на фоне гипотензивной терапии в сочетании с мельдонием у больных АГ+ХОБЛ ИВСАД снизился на 92,2%, у больных АГ – на 80,1%. В группах, где применялась традиционная терапия величина ИВСАД у больных АГ+ХОБЛ снизилась на 58,9%, у больных АГ – на 60,3%. Снижение ИВДАД составило соответственно, 75,1%, 63,3%, 48,4%, 41,7%. У лиц, получавших мельдоний, отмечалось более выраженное снижение ИВСАД и ИВДАД в сравнении с группами,

Таблица 1

Table 1

Показатели ФВД (%) в исследуемых группах на фоне проводимой терапии Ме [Q25; Q75]

FVD indicators (%) in the study groups during the therapy Me [Q25; Q75]

Параметры Parameters	Группы больных в зависимости от проводимой терапии Groups of patients depending on the therapy administered							
	До лечения Before treatment				6-й месяц лечения 6 th month of treatment			
	АГ АН (n=20)	АГ+ХОБЛ АН+СOPD (n=20)	АГ милдронат АН mil- dronate (n=20)	АГ + ХОБЛ милдронат АН+СOPD mildronate (n=20)	АГ АН (n=20)	АГ+ХОБЛ АН+СOPD (n=20)	АГ милдронат АН mildronate (n=20)	АГ + ХОБЛ милдронат АН+СOPD mildronate (n=20)
ОФВ ₁ FEV ₁	92.4 [83.1;99.9]	55.2 [48.5;62.1]	89.5 [79.2;100.1]	53.1 [45.3;59.8]	91.8 [84.2;99.2]	64.7 [57.2;71.6]	91.2 [89.7;103.2]	71.4 [64.1;77.8] p* ₁₋₂ =0.009
ЖЕЛ VC	87.4 [79.2; 96.2]	80.2 [75.7;83.2]	86.5 [76.2;94.9]	82.3 [74.1;90.1]	90.1 [79.1;100.7]	85.7 [73.3;97.2]	95.2 [94.6;105.1]	83.4 [75.2;90.9]
ФЖЕЛ FVC	89.4 [80.2;99.3]	86.2 [80.9;102.6]	87.5 [76.1; 98.1]	85.4 [77.2;93.5]	93.1 [84.5;102.3]	88.7 [84.193.9]	98.1 [88.9;107.5]	89.4 [82.9;95.2]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ FEV ₁ /FVC	99.4 [92.1;106.6]	64.2 [56.9;70.9]	95.8 [87.1;104.2]	65.9 [58.9;72.8]	99.1 [89.4;111.1]	65.1 [52.4;77.2]	97.2 [92.1;103.4]	78.4 [73.2;84.7] p* ₁₋₂ =0.035

Примечание: *значимость различий до лечения и через 6 мес. после лечения.

Note: *Significance of differences before and 6 months after treatment; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; АН – arterial hypertension.

получавшими традиционную терапию (p<0,05), при этом более значимое снижение ИВСАД отмечалось на фоне цитопротективной терапии в группе больных АГ+ХОБЛ (p < 0,05).

На фоне гипотензивной терапии в сочетании с мельдонием ИПСАД у больных АГ+ХОБЛ уменьшился на 96,9%, у больных АГ – на 95,6%. На фоне традиционной терапии ИПСАД у больных АГ+ХОБЛ уменьшился на 84,3%, у больных АГ на – 83,8%. Снижение ИПДАД составило 92,0%, 88,9%, 72,2%, 76,9% соответственно. Менее выраженное снижение ИПСАД и ИПДАД отмечалось при использовании традиционной терапии (p<0,01).

У больных АГ + ХОБЛ на фоне гипотензивной терапии в сочетании с мельдонием на 6-й мес наблюдения отмечалось снижение ССАД на 27,0%, у больных АГ – на 22,1%. У пациентов АГ +ХОБЛ при традиционной терапии ССАД уменьшилось на 18,8%, у пациентов с АГ – на 19,0%. Снижение СДАД составило соответственно 26,3%, 23,8%, 15,7%, 16,4%. Максимальное снижение ССАД и СДАД (p<0,05) отмечалось при использовании гипотензивной терапии в сочетании с мельдонием, в сравнении с пациентами, не получавшими цитопротективную терапию (табл. 2).

Таким образом, из представленных результатов следует, что у пациентов, получавших мельдоний в составе комплексной терапии,

наблюдалось более выраженное снижение АД и параметров его суточного профиля, что, вероятно, обусловлено эндотелий-ангиопротективным и противовоспалительным эффектами препарата [41]. Учитывая наличие антиоксидантных свойств у мельдония [42], его применение сопровождается торможением процессов свободно-радикального окисления, что увеличивает продолжительность существования молекулы NO, что в свою очередь усиливает вазодилатирующий эффект гипотензивных средств [27]. Мельдоний способен усиливать экспрессию NO, что еще в большей степени способствует повышению эффективности гипотензивной терапии. Эндотелийпротективная активность препарата также обусловлена его способностью уменьшать активность воспалительных процессов, о чем свидетельствует снижение СРБ на фоне его приема [43, 44]. Приведенные механизмы реализации ангиопротективных свойств мельдония лежат в основе позитивных сдвигов в вентиляционных параметрах легких, так как воспалительный компонент играет ключевую роль в нарушении бронхиальной проходимости при ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения мельдония в комплексную терапию АГ+ХОБЛ, что позволит повысить эффективность комплексного лечения, обеспечить более выраженное улучшение брон-

химальной проходимости и значимое повышение параметров ФВД [45-48].

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Применение мельдония в составе стандартной терапии у больных АГ+ХОБЛ способствует более выраженному улучшению бронхи-

альной проходимости, что проявляется значительным повышением параметров ФВД: ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ.

2. Применение мельдония у больных АГ+ХОБЛ на фоне комбинированной терапии ассоциируется с более выраженным снижением СПАД.

Таблица 2

Table 2

Показатели ИВСАД, ИВДАД, ИПСАД, ИПДАД, ССАД, СДАД у больных на фоне лечения Ме [Q25; Q75]
Indicators of IVSAP, IVDAP, IPSAP, IPDAP, SSAP, and SDAP in patients treated with Me [Q25; Q75]

Параметры Parameters	Группы больных в зависимости от проводимой терапии Groups of patients depending on the therapy administered							
	До лечения Before treatment				6-й месяц лечения 6 th month of treatment			
	АГ АН (n=20)	АГ+ХОБЛ АН+COPD (n=20)	АГ милдрона АН mil- dronate (n=20)	АГ + ХОБЛ милдронат АН+COPD mildronate (n=20)	АГ АН (n=20)	АГ+ХОБЛ АН+COPD (n=20)	АГ милдронат АН mildronate (n=20)	АГ + ХОБЛ милдронат АН+COPD mildronate (n=20)
ИВСАД (%) IVSAP (%)	94,1 [87,5;101,5]	92,3 [94,3;98,1]	90,2 [83,5;97,3]	92,9 [87,5;97,9]	37,3 [25,8;49,8] p* ₁₋₂ =0,0008	37,9 [28,9;46,4] p* ₁₋₂ =0,0007	17,9 [12,4;24,2] p* ₁₋₂ =0,0069	7,2 [4,3; 10,1] p* ₁₋₂ =0,021
ИВДАД (%) IVDAP (%)	87,7 [77,9;96,2]	86,2 [81,3;92,1]	85,3 [76,3;94,2]	88,1 [80,3;97,4]	51,1 [40,3; 60,2] p* ₁₋₂ =0,0065	44,5 [37,3; 50,5] p* ₁₋₂ =0,0008	31,3 [24,7;38,3] p* ₁₋₂ =0,0056	21,9 [15,3;29,0] p* ₁₋₂ =0,027
ИПСАД (мм рт. ст.) IPSAP (mmHg)	27,9 [23,1;33,5]	28,1 [21,9;35,2]	27,1 [20,3;34,3]	29,1 [23,5;35,7]	4,4 [3,1;5,9] p* ₁₋₂ =0,0087	4,5 [1,5;7,2] p* ₁₋₂ =0,0069	1,2 [0,5;2,1] p* ₁₋₂ =0,032	0,9 [0,0; 2,3] p* ₁₋₂ =0,021
ИПДАД (мм рт. ст.) IPDAP (mmHg)	21,2 [16,3;26,3]	19,1 [14,7;24,4]	18,9 [13,3;24,8]	21,2 [16,5;26,2]	4,9 [2,8;7,7] p* ₁₋₂ =0,0074	5,3 [3,3;7,1] p* ₁₋₂ =0,0086	2,1 [1,3;3,3] p* ₁₋₂ =0,027	1,7 [0,9; 2,9] p* ₁₋₂ =0,45
ССАД (мм рт.ст.) SSAP (mmHg)	160,8 [153,2;167,1]	159,9 [151,3;168,6]	157,0 [149,8;165,2]	160,4 [153,7;167,9]	130,3 [125,1;134,3] p* ₁₋₂ =0,0009	129,9 [127,2;133,4] p* ₁₋₂ =0,0008	122,3 [119,2; 129,2] p* ₁₋₂ =0,039	117,1 [113,2;121,2] p* ₁₋₂ =0,019
СДАД (мм рт.ст.) SDAP (mmHg)	103,2 [95,5;108,9]	101,7 [95,3;106,2]	102,8 [98,7;106,6]	104,9 [98,6; 112,3]	86,3 [83,1; 89,3] p* ₁₋₂ =0,0057	85,7 [81,3; 89,2] p* ₁₋₂ =0,0076	78,3 [74,8;82,1] p* ₁₋₂ =0,046	77,3 [73,2; 80,4] p* ₁₋₂ =0,032

Примечание: *значимость различий до лечения и через 6 мес. после лечения

Note: *Significance of differences before and 6 months after treatment.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования № 1 от 20 января 2025 г. был одобрен независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовал основным этическим принципам согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассо-

циации. Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хлебодарова Е.В. – разработка идеи и дизайна исследования, подбор и анализ литературы, сбор материала, статистический анализ результатов, написание текста; Михин В.П. – научное консультирование исследования, редактирование статьи; Хлебодаров Ф.Е. – написание текста, анализ и интерпретация данных СМАД; Сараев И.А. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка; Николенко Т.А. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка; Костина Н.Л. – составление литературного обзора; Мальцева Л.С. – анализ и интерпретация данных ФВД; Муркамилов И.Т. – представление отдельных клинико-функциональных результатов обследования больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785. [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontseva A.C., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B. et al. Arterial hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: gender differences in prevalence, treatment and its effectiveness. The ESSAY research data is RF3. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;22(8S):3785 (in Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785. EDN: YRUNUX.
2. Долгалев И.В., Иванова А.Ю., Карпов Р.С. Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в формировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5045. [Dolgalev IV, Ivanova AYu, Karpov RS. Predictive value of cardiovascular risk factors in the formation of cardiovascular and all-cause mortality: results of a 27-year cohort prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5045. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5045. EDN: KOLKSP/
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России 2020 г.). [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations (approved by the Ministry of Health of Russia in 2020) (in Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62>.
4. Singh D., Alvar A.A., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G. J., Frith P. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
5. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B. R., Chen R. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary, *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
6. Eeden S.V., Leipsic J., Paul Man S.F., Sin D.D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):11–16. DOI: 10.1164/rccm.201203-0455PP.
7. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
8. Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В. Эффективность комплексной терапии при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Амурский медицинский журнал*. 2021;1(31):49-53. [Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Loskutova N.V. The Effectiveness of Complex Therapy in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Amur Medical Journal*. 2021;1(31):49-53 (in Russ.)]. DOI:10.24412/2311-5068-2021-1-49-53.
9. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007;(2):104-116. [Avdeev S.N. COPD as a systemic disease. *Pulmonologiya*. 2007;(2):104-116 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116.
10. Echave-Sustaeta J. M., Casanova L.C., Cosio B.G., Soler-Cataluña J. J., R. Garcia-Lujan R., Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1307-1314. DOI: 10.2147/COPD.S71849.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):87-97 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical council*. 2022;16(6):87-97 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22. EDN: PSWLDB.
12. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J., Brook R.D., Calverley P.M.A., Celli B.R., Crim C., Hartley B.F. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
13. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):222-232. DOI: 10.1183/09059180.00005309.

14. O'Donnell D.E., Webb K.A., Nader J.A. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract.* 2015;1:4. DOI: 10.1186/s40749-015-0008-8.
15. Косякова Н.И., Акуленко М.В., Прохоренко И.Р. Клинико-иммунологические особенности и ферменты энергетического обмена клеток при ХОБЛ с частыми обострениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2022;(8):25-31. [Kosyakova N.I., Akulenko M.V., Prokhorenko I.R. Clinical and immunological features and enzymes of cell energy metabolism in COPD with frequent exacerbations. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2022;(8):25-31 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/mjpf.13422.
16. Никонова С.Е., Богданов Д.В., Рябова Л.В., Ильичева О.Е. Опыт оценки объемной фракции интерстициального коллагена в группах кардиологических и пульмонологических больных. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;(5):114. [Nikonova S.E., Bogdanov D.V., Ryabova L.V., Pylicheva O.E. The experience of assessing the volume fraction of interstitial collagen in groups of cardiological and pulmonological patients. *Modern problems of science and education.* 2022;(5). (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.32090. EDN: EMLXUP.
17. Sin D.D., Paul Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1): 8-11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
18. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R., Janciauskiene S., Klemmer A., Lux W., Alter P., Vogelmeier C.F. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med.* 2017;132:132-138. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.007.
19. Рябова А.Ю., Козлова И.В., Агапов В.В., Землянская О.В. Коморбидные пациенты и реваскуляризация коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;5:197. [Ryabova A.Yu., Kozlova I.V., Agapov V.V., Zemlyanskaya O.V. Comorbid patients and coronary artery revascularization: unresolved issues. *Modern Problems of Science and Education.* 2018; 5:197. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.27995.
20. Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г. Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии. *Пульмонология.* 2021;31(4):439-445. [Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G. Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. *Pulmonologiya.* 2021;31(4):439-445. (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445.
21. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L., Tsioufis K., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12): 1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
22. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H., Blouin M., Tan W.C., Davis L.L., Heels-Ansdell D.M. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182(7):673-678 DOI:10.1503/cmaj.091784.
23. Young R., Hopkins R., Eaton T. Comorbidities in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1497-1498. DOI: 10.1183/09031936.00117209.
24. Anthonisen N.R., Connett J. E., Enright P. L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):333-339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
25. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(1):96-103 [Mikhin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Khlebodarov F.E., Koltsova O.N. Mildronate in cardiology practice - current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012;11(1):96-103. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-96-103. EDN: RCKGTF.
26. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir.* 2018;12:1-16. DOI: 10.1177/1753465817750524.
27. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал.* 2009;14(1):49-56. [Mikhin V.P., Savelyeva V.V. Cardiocytoprotectors' role in the management of ischemic chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2009;14(1): 49-56 (in Russ.)]. EDN: JWTWGL.
28. Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С., Ли В.В., Задонченко В.С., Высоцкая Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? *РМЖ.* 2020;(3):32-38. [Adasheva T.V., Samorukova E.I., Dolbin S.S., Li V.V., Zadonchenko V.S., Vysotskaya N.V. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Are There Any Peculiarities in Patient Management? *RMJ.* 2020;(3):32-38(in Russ.)]. EDN: VQYVAK.
29. Мартынов А.И., Танащян М.М., Малявин А.Г., Боголепова А.Н., Боровкова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Журавлева М.В., Захаров В.В. и др. Резолюция совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Терапия.* 2023;9(10):148-158. [Martynov A.I., Tanashyan M.M., Malyavin A.G., Bogolepova A.N., Borovkova N.Yu., Eliseeva L.N., Zhuravleva M.V., Zakharov V.V. et al. Resolution of the expert council "possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders". *Therapy.* 2023;9(10):148-158 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2023.10.148-158. EDN: TZWYWX.

30. Овчаренко С.И., Морозова Т.Е., Нерсисян З.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка лечебного эффекта индапамида пролонгированного действия. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):44-50. [Ovcharenko, S.I., Morozova T.E., Nersisyan Z.N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Combination with Arterial Hypertension: Evaluation of the Therapeutic Effect of Indapamide Long-Acting. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(8):44-50. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587844-50. EDN: UKSADX.
31. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Применение милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):68-73 [Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Vasil'eva D.A., Gromnatskii N.I. Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels orphofunctional state. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):68-73 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699. EDN: AEWKXG.
32. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025;1(2):5-16. [Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD 2024). Clinical Guidelines (short version). *Respiratory Medicine*. 2025;1(2):5-16(in Russ.)]. DOI: 10.17116/respmed202510215.
33. O'Donnell D.E., Webb K.A., Neder J.A. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract*. 2015;1:4. DOI: 10.1186/s40749-015-0008-8.
34. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., и др Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):251-349. [Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):251-349 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
35. *Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП)*. Национальная Ассоциация нефрологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 469_3. [Clinical guidelines. *Chronic kidney disease (CKD)*. National Association of Nephrologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2024. ID: 469_3. (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.
36. Клинические рекомендации. Ожирение. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 28_3. [Clinical guidelines. Obesity. Russian Association of Endocrinologists, Society of Bariatric Surgeons. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2024. ID: 28_3 (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3.
37. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):250-297. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250-297 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN: YVZOWJ.
38. Vandevoorde J., Verbanck S., Schuermans D., Kartounian J., Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest*. 2005;127(5):1560-1564. DOI: 10.1378/chest.127.5.1560.
39. Пшеницин А.И., Мазур Н.А. *Суточное мониторирование артериального давления*. Москва: Медпрактика. – М. 2007;216 с. [Pshenitsin A.I., Mazur N.A. *Daily Monitoring of Blood Pressure*. Moscow: Medpraktika–M. 2007; 216 p. (in Russ.)]
40. Самоявчева С.В., Шкарин В.В. Возможности кластерного анализа в интерпретации данных суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ремоделированием левого желудочка. *Современные технологии в медицине/2015; 7(4):113*. [Samoyavcheva S.V., Shkarin V.V. Capabilities of Cluster Analysis in Interpretation of 24-Hour Blood Pressure Monitoring Data in Patients with Arterial Hypertension and Left Ventricular Remodeling. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015; 7(4):113 (in Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.15. EDN: VEEDJN.
41. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57-61. [Nedogoda S.V. Meldonium as a Supranosological Drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57-61 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208. EDN: LELZPK.
42. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Васильева Д.А., Стребкова Е.Д. Эффективность Милдроната у больных гипертонической болезнью с очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии эналаприлом. *Медицинский алфавит*. 2018;1(4):7-11. [Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Vasilyeva D.A., Strebkova E.D. Efficacy of Mildronate in patients with hypertensive disease with very high cardiovascular risk during enalapril therapy. *Medical Alphabet*. 2018;1(4):7-11 (in Russ.)]. EDN: OTXFAN.
43. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия*. 2020;6(5):94-101. [Statsenko ME, Lopushkova YuE, Derevyanchenko

- MV, Uralpova EI. The effect of meldonium on arterial stiffness and C-reactive protein levels in the complex therapy of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Terapiya*. 2020;6(5):94–101 (in Russ.)).
DOI: 10.18565/therapy.2020.5.94-101. EDN: EFGEFI.
44. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017;27(3):357-365. [Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Pulmonologiya*. 2017;27(3):357-365 (in Russ.)].
DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365.
EDN: ZEKPVТ.
45. Hilde J.M., Skjorten I., Hansteen V., Melsom M.N., Hisdal J., Humerfelt S., Steine K. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1031–1041.
DOI: 10.1183/09031936.00085612.
46. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J., Melgosa T., Roca J., Rodriguez-Roisin R., Barbera J.A. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002;19(4):632–638.
DOI: 10.1183/09031936.02.00245902.
47. Bunel V., Guyard A., Dauriat G., Danel C., Montani D., Gauvain C., Thabut G., Humbert M., et al. Pulmonary Arterial Histologic Lesions in Patients With COPD With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2019;156(1):33-44. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.333.
48. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185. DOI:10.1183/09031936.00128008.

Поступила в редакцию 30.04.2025

Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Хлебодарова Е.В., Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Сараев И.А., Николенко Т.А., Костина Н.Л., Мальцева Л.С., Муркамилов И.Т. Состояние параметров бронхиальной проходимости и показателей суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ на фоне цитопротективной терапии. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):12–21. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/02. EDN: FJYPPC.

STATE OF BRONCHIAL PATENESS PARAMETERS AND INDICATORS OF THE DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH COPD DURING CYTOPROTECTIVE THERAPY

© *Khlebodarova E.V.¹, Mikhin V.P.¹, Khlebodarov F.E.², Saraev I.A.¹, Nikolenko T.A.¹, Kostina N.L.¹, Maltseva L.S.¹, Murkamirov I.T.³*

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

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

² **Kurchatov Central District Hospital (Kurchatov CDH)**

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

³ **Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (KSMA)**

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

The high frequency of the combination of arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is due to a number of close pathogenetic relationships: the formation of endothelial dysfunction, increased free radical oxidation processes, oxidative stress and chronic systemic inflammation exacerbate hypertension and the risk of cardiovascular complications. In this regard, the use of the antihypoxic cytoprotector meldonium, which has an angioprotective effect, seems justified.

Objective – to evaluate the relationship between the degree of bronchial obstruction and the parameters of the daily blood pressure profile in patients with hypertension combined with COPD during complex therapy including meldonium.

Materials and methods. The study included 80 patients aged 35-67 years (48.3±5.1 years) with stage 2 hypertension and myocardial ischemia during intense physical exertion. Of these, 40 cases had hypertension combined with moderate COPD with impaired respiratory function (FER). Patients were randomized into 4 groups based on the presence or absence of COPD and the nature of drug therapy: Group 1 – patients with hypertension without comorbidities who used only traditional therapy (n=20); Group 2 – patients with hypertension + COPD who used only traditional therapy (n=20); Group 3 – patients with hypertension without concomitant diseases who received meldonium in addition to traditional therapy (n=20); Group 4 – patients with hypertension + COPD who received meldonium in addition to traditional therapy (n=20). At inclusion in the study and after 6 months of therapy, the parameters of respiratory function and daily blood pressure profile (DBP) were assessed.

Results. Before the study, the FEV₁ values of patients with AH were within the normal range. In patients with AH combined with COPD, the FEV₁ parameters characterizing bronchial patency were significantly reduced, indicating the presence of bronchial obstruction. The inclusion of meldonium in complex therapy in a group of patients with hypertension

in combination with COPD was accompanied by a significant increase in FEV₁, as well as an increase in the FEV₁/VC ratio (p<0.05).

At baseline, the parameters studied were above normal. By the sixth month of observation, a decrease in PDBP was observed in all groups during therapy. Patients receiving meldonium along with standard therapy demonstrated a more pronounced decrease in PDBP compared to those receiving traditional therapy.

Conclusion. It has been established that the addition of meldonium to standard therapy in patients with hypertension and COPD leads to a more pronounced improvement in bronchial patency, manifested by a significant increase in respiratory function parameters: FEV₁ and FEV₁/FVC. The use of meldonium in patients with hypertension and COPD during combination therapy is associated with a more pronounced reduction in BP.

Keywords: arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; cytoprotectors; mildronate.

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

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

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

Saraev Igor A. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-58956-4894. E-mail: saraevia@kursksmu.net

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

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

Maltseva Lina S. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-4467-371X. E-mail: lmal0785@rambler.ru

Murkamilov Ilkhom T. – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member. RAE, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, KSMA, professor at the Higher School of Medicine at Salymbekov University, Bishkek, Kyrgyzstan. ORCID: 0000-0001-8513-9279. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

Study Protocol No. 1 dated January 20, 2025 was approved by the Independent Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation and corresponded to the basic ethical principles in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All patients voluntarily signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khlebodarova E.V. – development of the idea and design of the study, selection and analysis of literature, collection of material, statistical analysis of the results, writing the text; Mikhin V.P. – scientific consulting of the study, editing of the article; Khlebodarov F.E. – writing the text, analysis and interpretation of ABPM data; Saraev I.A. – data analysis and interpretation, statistical processing; Nikolenko T.A. – data analysis and interpretation, statistical processing; Kostina N.L. – literature review; Maltseva L.S. – analysis and interpretation of respiratory function test data; Murkamilov I.T. – presentation of individual clinical and functional results of patient examination.

Received 30.04.2025

Accepted 25.10.2025

For citation: Khlebodarova E.V., Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Saraev I.A., Nikolenko T.A., Kostina N.L., Maltseva L.S., Murkamilov I.T. State of bronchial pateness parameters and indicators of the daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension in combination with COPD during cytoprotective therapy. *Humans and their health*. 2025;28(4):12–21. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/02. EDN: FJYPPC.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНЫХ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАН-КОЛЛАГЕНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ АРТЕРИЙ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

© Липатов В.А.¹, Иванов И.С.¹, Клименко А.Е.², Обьедков Е.Г.¹, Мишина Е.С.¹, Недосекин Р.А.¹, Денисов А.А.¹, Андреев П.Ю.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена)

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Неконтролируемое кровотечение является одной из наиболее актуальных проблем как госпитальной, так и военно-полевой хирургии. Для решения столь трудной проблемы в современной медицинской практике существует большой спектр различных средств остановки кровотечения.

Цель – изучить эффективность остановки артериального кровотечения при использовании гемостатической композиции порошка на основе хитозан-коллагенового комплекса.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 45 особях крыс мужского пола породы Wistar, которые были равномерно распределены на 3 группы: контрольная группа – моделирование артериального кровотечения без применения препарата, опытная группа – разработанная композиция на основе хитозан-коллагенового комплекса и группа сравнения – гемостатический порошок «Celox». Животным выполняли аортотомию брюшного отдела с последующим негерметичным ушиванием ее стенки. После чего на поврежденную стенку сосуда наносили гемостатический порошок с последующей тампонадой. В исследовании определяли объем кровопотери, время полной остановки кровотечения, объем затраченного порошка. Животных выводили из эксперимента сразу после вмешательства и проведения манипуляции. В качестве аутопсийного материала брали участок брюшной аорты, на котором осуществляли моделирование и оказывали воздействие образцами исследуемых групп в пределах интактных тканей. Выполняли гистологическое исследование по стандартной методике. Уровень статистической значимости отличий в группах определяли с помощью критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,05$).

Результаты. Результаты эксперимента позволили установить достоверно меньший на 58,82% объем кровопотери в опытной группе по сравнению с группой сравнения. Вторым немаловажным показателем было время, необходимое для полной остановки кровотечения, в опытной группе оно было меньше на 37,5% по сравнению с группой сравнения. И третий изучаемый параметр – это необходимый объем затраченного порошка достоверно был меньше на 45,45%, что также свидетельствует о более высокой эффективности разработанной композиции по сравнению с аналогом и контролем.

Заключение. На основании полученных результатов, а также заключения гистологического исследования, можно утверждать, что разработанная композиция порошка является эффективным средством гемостаза при повреждении сосудистой стенки, требующим проведения дополнительных исследований, подтверждающих его безопасность.

Ключевые слова: гемостаз; гемостатический порошок; кровотечение; хитозан; коллаген; Celox; эффективный гемостаз.

Липатов Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0001-6121-7412. E-mail: professor@va-lipatov.ru

Иванов Илья Сергеевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Клименко Артем Евгеньевич – врач-онколог, МНИОИ им П.А. Герцена, г. Москва. ORCID ID: 0009-0008-6281-652X. E-mail: artem25.85@mail.ru

Обьедков Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Мишина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0003-3835-0594. E-mail: mishinaes@kursksmu.net

Недосекин Ростислав Александрович – инженер-исследователь испытательной лаборатории медицинских изделий НИИ Экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0009-0005-6567-4203. E-mail: rostislav.nedosekin2001@yandex.ru

Денисов Артём Александрович – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0001-5034-8580. E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Андреев Павел Юрьевич – канд. хим. Наук, доцент, доцент кафедры биологической и химической технологии, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0002-2237-6450. E-mail: panyaa1979@yandex.ru

Неконтролируемое кровотечение является одной из наиболее актуальных проблем как госпитальной, так и военно-полевой хирургии. Для решения столь трудной проблемы в современной медицинской практике существует

большой спектр различных средств остановки кровотечения [1].

Их можно подразделить на такие группы как: механические, биологические и комбинированные. К механическим средствам остановки

кровотечения относятся всевозможные жгуты, турникеты, индивидуальные перевязочные пакеты, наложение кровоостанавливающего зажима интраоперационно, призванные снизить, либо останавливать ток крови из раны за счет пережатия сосуда выше места его повреждения. В свою очередь к биологическим средствам относят гемостатические порошки, губки, а также спреи на основе биополимеров, которые способствуют свертыванию крови за счет воздействия определенного активного вещества. Наиболее перспективной субстанцией для производства гемостатических препаратов является хитозан и его производные [2, 3].

Хитозан (N-деацетилованный глюкозамин) – природный полисахарид, полученный в результате деацетилирования хитина. Большинство способов получения хитозана связаны с выделением данного полисахарида из панцирей ракообразных (краба, креветки, криля, гаммаруса и др.) [2, 4]. Гемостатическая способность хитозана обусловлены такими свойствами, как наличие положительно заряженных аминогрупп, которые притягивают к себе отрицательно заряженные клетки крови (эритроциты, тромбоциты), а также за счет своей полимерной структуры и высокого удельного веса молекулы, которая способна сорбировать большое количество воды [5].

Наряду с хитозаном, субстанцией, оказывающей значительное влияние на процессы гемостаза является коллаген. Коллаген способствует ускорению естественного пути коагуляции, запускает процесс свертывания крови при контакте молекулы с тромбоцитами [6, 7]. Агрегированные тромбоциты подвергаются дегрануляции, что в свою очередь запускает каскад реакций: высвобождается АДФ, серотонин, тромбоксан А₂, помогающий сформировать сгусток. Таким образом, основной гемостатический механизм действия коллагена – агрегация и активация тромбоцитов [8–10].

Данные биологически активные вещества нашли широкое применение в хирургической практике и представлены на международном рынке медицинских изделий. Наиболее популярными являются «Celox» производства MedTrade Products Ltd (Великобритания), на североамериканском рынке используется линейка МГС «HemCon» производства HemCon Medical Technologies, Inc. (США). На рынке Юго-Восточной Азии представлены продукты CoreLeader НЕМО-Bandage производства CORELEADER BIOTECH.CO LTD (Тайвань) и ChitoSam 100 производства SamMedical (Тайвань, США) [11].

Цель работы – изучить эффективность остановки артериального кровотечения при использовании разработанной гемостатической компо-

зиции порошка на основе хитозан-коллагенового комплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на 45 особях лабораторных белых крыс породы Vistar, которые прошли условия карантина на базе экспериментально-биологической клиники научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. В исследование вошли половозрелые животные мужского пола, средний вес которых составлял 200 грамм.

Животные были поделены на три исследуемые группы по 15 особей каждая. В контрольной группе гемостатический порошок не применяли, в опытной группе использовали композицию гемостатического порошка на основе хитозан-коллагенового комплекса, разработанного сотрудниками испытательной лаборатории медицинских изделий, в группе сравнения использовали коммерческое гемостатическое средство «Celox» Med Trade Великобритании.

Технология разработки композиции гемостатического порошка заключалась в следующем: на аналитических весах брали точную навеску хитозана в количестве 75% от общей массы смеси. Отдельно производилось взвешивание коллагена, его объем составлял 25% от общей массы. Порошки перемешивали в течение 5 минут, используя магнитную мешалку Primelab PL-HR-capacity, для достижения равномерного распределения компонентов в смеси. Затем брали точную навеску данной смеси в количестве 0,1 грамма для разового внесения.

Оперативные вмешательства выполняли под масочным наркозом с использованием препарата аерран. Для наркоза использовался аппарат RWD Life Science R340 Isoflurane, производитель – HiTech, PRC, концентрация аеррана при масочном наркозе во вдыхаемой газовой смеси составляла 2,5%, поток воздуха – 0,8 л/мин. После фиксации животного ему выполняли срединную лапаротомию, петли кишечника поднимали вверх и выводили из раны, в дальнейшем производили выделение абдоминального отдела аорты длиной 15 мм. После выделения участка аорты на нее накладывали микрохирургические клипсы, между браншами которой выполнялась аортотомия с длиной разреза 5 мм. В дальнейшем дефект сосудистой стенки ушивался отдельными микрососудистыми швами нейлоновой атравматической хирургической мононитью 9/0 [12]. Ушивание сосуда выполнялось негерметично, поскольку данное условие было необходимо для моделирования повреждения сосуда и массивного артериально-

го кровотечения из его просвета. Все манипуляции с аортой выполняли с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss на 6-кратном увеличении. При снятии клипс у животных начиналось артериальное кровотечение.

Животным контрольной группы выполняли тампонаду раны с помощью ватных шариков, путем придавливания их к месту повреждения сосудистой стенки, смена шариков производилась по мере их пропитывания кровью (ватные шарики были заранее подготовлены, вес каждого шарика составлял 0,1 грамма).

Животным опытной и группы сравнения помимо компрессии ватным шариком производилось засыпание 0,1 грамма гемостатического порошка в участок повреждения сосудистой стенки с последующей его тампонадой в течение 20 секунд, подсыпание порошка осуществлялось в первичном объеме до момента полной остановки кровотечения (рис. 1).

Животные контрольной группы погибали от массивной кровопотери, обусловленной неэффективной тампонадой поврежденного сосуда. Выведение животных из опытной группы и группы сравнения из эксперимента происходило через 10 минут после полной остановки кровотечения, после чего отсекался поврежденный участок аорты длиной 10 мм., который помещался в контейнер с нейтральным формалином, после чего биоптат транспортировался в лабораторию морфологии и клеточных технологий, где проводили изготовление блоков с их последующей окраской и дальнейшим гистологическим исследованием.

Подсчет времени кровотечения производили с помощью механического секундомера. Общий

объем кровопотери оценивался с помощью гравиметрического метода Е.М. Левитэ [13], для чего использовались аналитические весы AND GH-25 (из общей массы пропитанных кровью ватных шариков вычитали их начальную массу, в результате чего получали конечный объем кровопотери). Также в опытной группе и группе сравнения производился подсчет количества используемого гемостатического порошка.

Гистологическое исследование проводили в лаборатории морфологии и клеточных технологий НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета. Материалом исследования служил участок поврежденной аорты.

Для изготовления гистологических препаратов аутопсийный материал помещали в раствор нейтрального формалина концентрацией 10% (Biovitrum, Россия). Далее следовала стандартная проводка из спиртов и ксилолов и заливка в парафиновые блоки. Срезы изготавливали на ротационном микротоме Slee Medical GmbH Cut-5062 (Medical Expo, Германия). Гистологические срезы раны окрашивали гематоксилином и эозином по методу Маллори и орсеином по стандартным прописям. Сканирование срезов проводилось в цифровом слайдсканере Hamamatsu NanoZoomer-SQ.

Для статистической обработки полученных данных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, это было обусловлено, в первую очередь, небольшим размером выборки экспериментальных групп ($n=15$) при минимальном допустимом значении $p \leq 0,05$ необходимом для проведения медико-биологических исследований.

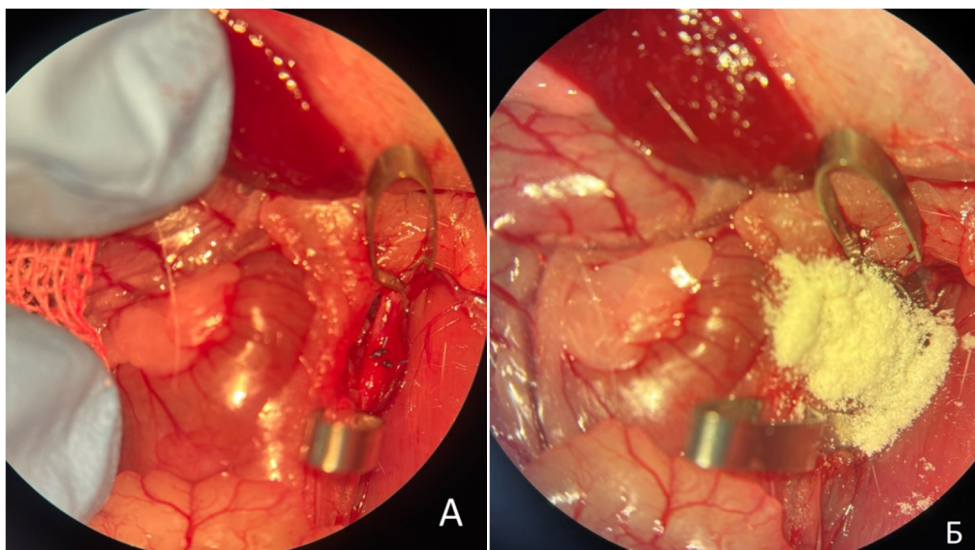


Рис. 1. Выполнение негерметичного ушивания сосуда (а), применение гемостатического порошка (б).

Fig. 1. Performing non-hermetic suturing of a vessel (a), using hemostatic powder (b).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объем кровопотери в группе животных, с применением разработанной композиции гемостатического порошка на основе хитозан-коллагенового комплекса, оказался на 58,82% меньше, чем в группе, где использовался гемостатический порошок «Celox», и в 5,1 раза меньше по сравнению с контрольной группой, где применялась исключительно тампонада области повреждения сосудистой стенки. Стоит также отметить, что все животные контрольной группы погибли от массивной кровопотери, поскольку при отсутствии воздействия гемостатических средств и использование исключительно компрессионных методов не позволило добиться остановки кровотечения.

При анализе времени, затраченного на полную остановку кровотечения, было установлено, что в опытной группе полная остановка кровотечения на 37,5% наступала быстрее, чем в группе сравнения. В свою очередь, этот показатель был в 5,1 раза больше в контрольной группе животных и во всех случаях соответствовал времени смерти животного.

Оценка объема затраченного гемостатического порошка опытной и группе сравнения, потребовавшегося для полной остановки кровотечения, свидетельствовала о меньшем необходимом его объеме в группе, где была применена собственная разработанная композиция гемостатического порошка, так в ней объем затра-

ченного порошка был на 45,45% меньше, чем в группе сравнения (табл. 1).

В опытной группе определяется дефект стенки аорты с повреждением всех ее слоев. Особенно патогенетические проявления визуализируются в адвентициальной оболочке – отмечается интерстициальный отек с пропитыванием ее фибрином и разрушенными клеточными элементами. Также отмечается хаотичное расположение волокнистых компонентов, частичная их имбибиция кровью. В просвете сосуда располагаются сгустки лизированной крови (рис. 2).

В опытной группе вокруг аорты определяются остатки кровоостанавливающего средства и массивные свертки крови (рис. 2). При этом половину просвета перекрывает смешанный тромб. Непосредственно вокруг кровоостанавливающего средства определяются множественные волокна адвентиции без воспалительных или некротических изменений. В среднем слое отмечается утолщение эластического и мышечного компонентов. На остальном протяжении архитектоника сосуда полностью сохранена (рис. 3).

В группе сравнения с применением средства «Celox» на большом протяжении определяется гемолитическое пропитывание стенки аорты. При этом патологические изменения достигают практически 2/3 стенки. Отмечается утолщение мышечных и эластических волокон и их набухание (рис. 4). В интактных участках визуальны эластические мембраны сохранены с незначительным разряжением соединительнотканного компонента.

Таблица 1

Table 1

Результаты изучения гемостатической эффективности исследуемых образцов, Me [25; 75]

Results of the study of the hemostatic efficiency of the studied samples, Me [25; 75]

Группа Group	Время кровотечения, с. Bleeding time, sec.	Объем кровопотери, г. Volume of blood loss, g.	Объем образца, затраченный на остановку кровотечения, г. Volume of sample required to stop bleeding, g.
Контроль Control	229.5 [216; 251.3]	3.75 [3.68; 4]	-
Опыт Experience	46 [39.5; 50.25] p1 <0.0001	0.75 [0.65; 0.85] p3 <0.0001	0.25 [0.2; 0.3]
Celox	70.5 [65.75; 79] p2 <0.0001	1.3 [1.13; 1.41] p4 <0.0001	0.55 [0.5; 0.6] p5 <0.0001

Примечание: p1 – уровень статистической значимости отличий времени кровотечения между группами опыта и контроля, p2 – уровень статистической значимости отличий времени кровотечения между группами опыта и Celox, p3 – уровень статистической значимости отличий объема кровопотери между группами опыта и контроля, p4 – уровень статистической значимости отличий объема кровопотери между группами опыта и Celox, p5 – уровень статистической значимости отличий объема образца, затраченный на остановку кровотечения, между группами опыта и Celox.

Note: p1 – the level of statistical significance of differences in bleeding time between the experimental and control groups, p2 – the level of statistical significance of differences in bleeding time between the experimental groups and Celox, p3 – the level of statistical significance of differences in the volume of blood loss between the experimental and control groups, p4 – the level of statistical significance of differences in the volume of blood loss between the experimental groups and Celox, p5 – the level of statistical significance of differences in the volume of sample required to stop bleeding between the experimental groups and Celox.

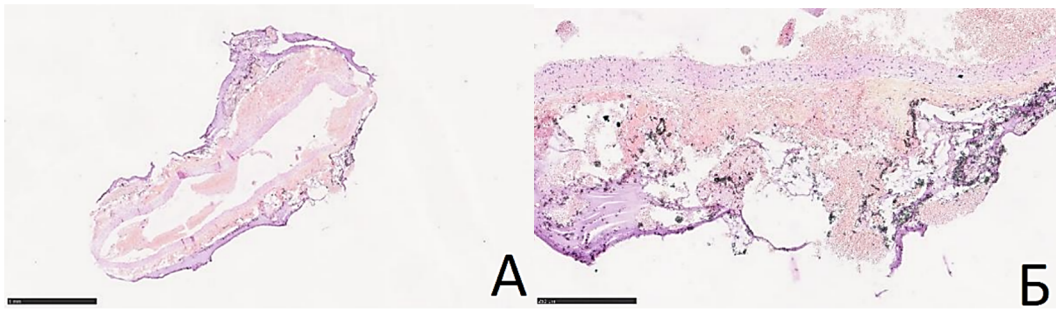


Рис. 2. Микрофотография фрагмента аорты в области раневого дефекта, подверженного тампонаде. Окраска Г+Э. А – ув.×40, Б – ув.×100.

Fig. 2. Micrograph of a fragment of the aorta in the area of the wound defect subjected to tamponade. G+E staining. A – ×40 magnification, B – ×100 magnification.

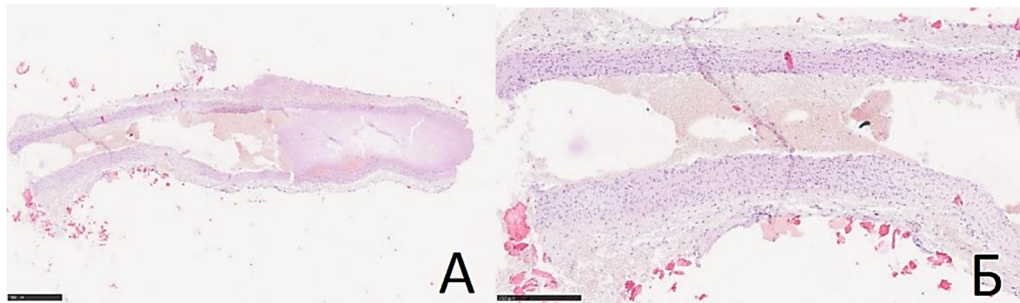


Рис. 3. Микрофотография фрагмента аорты в области раневого дефекта, подверженного воздействию экспериментальной композиции. Окраска Г+Э. А – ув.×40, Б – ув.×100.

Fig.3. Micrograph of a fragment of the aorta in the area of the wound defect exposed to the experimental composition. G+E staining. A – ×40 magnification, B – ×100 magnification.

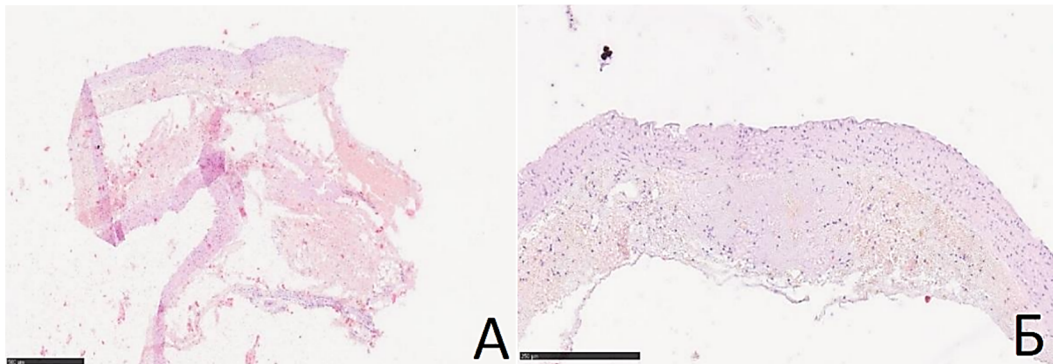


Рис. 4. Микрофотография фрагмента аорты в области раневого дефекта, подверженного воздействию препарата «Celox». Окраска Г+Э. А – ув. ×40, Б – ув. x100.

Fig. 4. Micrograph of a fragment of the aorta in the area of the wound defect exposed to the drug "Celox". Stained with G+E. A – magnification ×40, B – magnification x100.

Экспериментальное исследование по изучению эффективности разработанной композиции гемостатического порошка свидетельствует о достоверно высокой его эффективности ($p \leq 0,05$) по сравнению с гемостатическим средством «Celox». Результаты эксперимента позволили установить статистически значимо меньший объем кровопотери в опытной группе по сравнению с группой сравнения, который на 58,82% был меньше. Вторым немаловажным показателем было время, необходимое для полной

остановки кровотечения, в опытной группе оно было меньше на 37,5% по сравнению с группой сравнения. И, наконец, третий изучаемый параметр – это необходимый объем затраченного порошка также достоверно был меньше на 45,45%, что также свидетельствует о более высокой эффективности разработанной композиции по сравнению с аналогом, применяемым в практическом здравоохранении.

Сравнение гистологических срезов в опытной группе и в группе сравнения свидетель-

ствует о наличии характерных патологических изменений, возникающих при повреждении сосудистой стенки, не имеет цитотоксического действия и оказывает противовоспалительный эффект.

Таким образом, разработанная композиция гемостатического порошка не уступает, а по некоторым параметрам превосходит существующий аналог по гемостатической эффективности. Однако необходимо проведение более детального исследования опытных образцов в разрезе реакции тканей макроорганизма на их имплантацию в хроническом эксперименте *in vivo*, а также исследования коагуляционной активности на нативной крови *in vitro*, что позволит дать всестороннее заключение об эффективности и безопасности разработки.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперимент выполняли в условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии при соблюдении всех правил асептики и антисептики, необходимых для данного исследования. В соответствии с требованиями международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными (директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, а также приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 720000Ф.99.1.БН62АА96000 «Разработка новых гемостатических ранозаживляющих средств и медицинских изделий на основе коллагена и хитозан-меланинового комплекса».

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Липатов В.А. – планирование и дизайн исследования; Денисов А.А., Клименко А.Е. – проведение экспериментальной части исследования; Мишина Е.С. – проведение гистологической части исследования; Обьедков Е.Г., Андреев П.Ю. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи к публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gao Y., Ikeda-Imafuku M., Zhao Z., Joshi M., Mitragotri S. A polymer-based systemic hemostat for managing uncontrolled bleeding. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2023;8(3):e10516. DOI: 10.1002/btm2.10516.
- Liu Z., Xu Y., Su H., Jing X., Wang D., Li S., Chen Y., Guan H., Meng L. Chitosan-based hemostatic sponges as new generation hemostatic materials for uncontrolled bleeding emergency: modification, composition, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2023;311:120780. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.120780.
- Poznanski P., Hameed A., Orczyk W. Chitosan and chitosan nanoparticles: parameters enhancing anti-fungal activity. *Molecules*. 2023;28(7):2996. DOI: 10.3390/molecules28072996.
- Липатов В.А., Бордунова М.А., Панов А.А., Денисов А.А. К вопросу классификации местных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2022;4(29):38–41 [Lipatov V.A., Bordunova M.A., Panov A.A., Denisov A.A. On the classification of topical hemostatic agents. *Innova*. 2022;4(29):38–41 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/innova/2022.4/08. EDN: NVRDZI.
- Xu H., Liu Y., Qiu L., Mangu A.L.M.M., Zhang J., Wei B., Zhu L., Xu C., et al. Preparation and application of collagen-based hemostatic materials: a review. *Collagen & Leather*. 2025;7:11. DOI: 10.1186/s42825-025-00193-x.
- Guo Y., Wang M., Liu Q., Liu G., Wang S., Li J. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics*. 2023;13(1):161–196. DOI: 10.7150/thno.79639.
- Fan P., Zeng Y., Zaldivar-Silva D., Agüero L., Wang S. Chitosan-based hemostatic hydrogels: the concept, mechanism, application, and prospects. *Molecules*. 2023;28(3):1473. DOI: 10.3390/molecules28031473.
- Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):274–285 [Budko E.V., Chernikova D.A., Yampolskiy L.M., Yatsyuk V.Ya. Topical hemostatic agents and ways of their improvement. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(2):274–285 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285. EDN: SBEXGP.
- Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., Денисов А.А., Кудрявцева Т.Н., Сычев А.В., Кулабухова Т.К. Структурные особенности новых образцов многокомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):72–77 [Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A., Denisov A.A., Kudryavtseva T.N., Sychev A.V., Kulabukhova T.K. Structural features of new samples of multicomponent hemostatic sponges. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2025;10(2):72–77. (in Russ.)]. DOI: 10.35401/2541-9897-2025-10-2-72-77. EDN: BXWOXM.
- Юдин А.Б., Носов А.М., Волкова М.В., Демченко К.Н., Жабин А.В., Зайчиков Д.А., Андреев Н.Ю., Ковалевский Я.Б. Оценка безопасности и эффективности гемостатических губок на основе хитозана в хроническом эксперименте на крупных животных. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2025;44(1):19–26 [Yudin A.B., Nosov A.M., Volkova M.V., Demchenko K.N., Zhabin A.V., Zaychikov D.A., Andreyev N.Yu., Kovalevskiy Ya.B. Evaluation of safety and efficacy of chitosan-based hemostatic sponges in chronic experiments on large animals. *Izvestiya*

- Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2025;44(1):19–26. (in Russ.)). DOI: 10.17816/rmmar641798. EDN: RPEWGT.
11. Чарыев Ю.О., Аскеров Э.М., Рыжова Т.С., Муравьянцева М.М. Гемостатические препараты местного действия в современной хирургической практике. *Тверской медицинский журнал*. 2022;(1):31–41. [Charyyev Yu.O., Askarov E.M., Ryzhova T.S., Muravlyantseva M.M. Topical hemostatic agents in modern surgical practice. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2022;(1):31–41 (in Russ.)]. EDN: XGHXAC.
12. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А. *Хирургическая реваскуляризация головного мозга*. Москва: Издательство «ПРИЗ», 2023. 380 с. [Krylov V.V., Lyukyan-chikov V.A., Polunina N.A. *Surgical Revascularization of the Brain*. Moscow: Izdatel'stvo «PRIZ», 2023. 380 p. (in Russ.)]
13. Липатов В.А., Денисов А.А., Петросян С.Э., Клименко А.Е., Панов А.А., Бобровская Е.А. Оценка эффективности применения двухкомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств в остром опыте *in vivo*. *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):5–10. [Lipatov V.A., Denisov A.A., Petrosyan S.E., Klimenko A.E., Panov A.A., Bobrovskaya E.A. Evaluation of the efficacy of two-component hemostatic sponges in acute *in vivo* experiments. *Humans and their health*. 2022;4(25):5–10. (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/01. EDN: ENEWFE.

Поступила в редакцию 28.09.2025
Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Липатов В.А., Иванов И.С., Клименко А.Е., Обьедков Е.Г., Мишина Е.С., Недосекин Р.А., Денисов А.А., Андреев П.Ю. Эффективность применения местных кровоостанавливающих препаратов на основе хитозан–коллагенового комплекса при моделировании повреждения артерий в остром эксперименте *in vivo*. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):22–29. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/03. EDN: AKMKYR.

EFFICACY OF CHITOSAN-BASED LOCAL HEMOSTATIC COMPLEX IN MODELING ARTERIAL INJURY IN AN ACUTE EXPERIMENT *IN VIVO*

© Lipatov V.A.¹, Ivanov I.S.¹, Klimenko A.E.², Obedkov E.G.¹, Mishina E.S.¹, Nedosekin R.A.¹, Denisov A.A.¹, Andreev P.Yu.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (P.A. Herzen MORI)

3, 2nd Botkinskiy Passage., Moscow, 125284, Russian Federation

Uncontrolled bleeding is one of the most current problems in both hospital and military field surgery. There is a wide range of available hemostatic agents in modern medical practice to solve this challenging issue.

Objective – to study the effectiveness of arterial bleeding control using a hemostatic powder composition based on a chitosan-collagen complex.

Materials and methods. The experiment was conducted on 45 male Wistar rats, which were equally divided into three groups, such as a control group (modelling arterial bleeding without using the drug), an experimental group (a produced composition based on a chitosan-collagen complex), and a comparison group (Celox hemostatic powder). The animals underwent abdominal aortotomy followed by non-hermetic suturing of the wall. Then hemostatic powder was applied to the damaged vessel wall followed with tamponade. During the study it was determined the volume of blood loss, the time to complete cessation of bleeding and the volume of powder expended. Animals were withdrawn from the experiment immediately after the intervention and manipulation. It was used a section of the abdominal aorta in the frame of intact tissues as the autopsy specimen for modeling and exposure to samples from the study groups. Histological examination was performed using standard methods. The statistical significance of differences between groups was determined using the Mann-Whitney test ($p \leq 0.05$).

Results. The experimental results revealed a significantly lower blood loss in the experimental group compared to the comparison group, which was 58.82% lower. Another important indicator was the time required to completely stop bleeding, which was 37.5% shorter in the experimental group compared to the comparison group. The third parameter studied was the required volume of the expended powder, which was also significantly lower for 45.45%, so it also demonstrated the higher efficacy of the developed composition compared to its analogue and control.

Conclusion. Based on the obtained results, as well as the histological examination, it can be concluded that the developed powder composition is an effective hemostatic agent for vascular wall damage, required further studies to confirm its safety.

Keywords: hemostasis; hemostatic powder; bleeding; chitosan; collagen; Celox; effective hemostasis.

Lipatov Viacheslav A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6121-7412. E-mail: professor@va-lipatov.ru

Ivanov Ilya S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Klimenko Artem E. – Oncologist, P. A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0008-6281-652X. E-mail: artem25.85@mail.ru.

Obedkov Evgeny G. – Associate Professor at the Department of Surgical Diseases N 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru (corresponding author).

Mishina Ekaterina S. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3835-0594. E-mail: mishinaes@kursksmu.net

Nedosekin Rostislav A. – Research Engineer at the Testing Laboratory of Medical Devices, Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0005-6567-4203. E-mail: rostislav.nedosekin2001@yandex.ru

Denisov Artyom A. – Assistant at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5034-8580. E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Andreev Pavel Yu. – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biological and Chemical Technology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2237-6450. E-mail: panyaa1979@yandex.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The experiment was performed in the operating unit of the laboratory of experimental Surgery and Oncology in compliance with all the rules of asepsis and antisepsis necessary for this study. In accordance with the requirements of international and domestic standards for the humane treatment of laboratory animals (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union dated 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes, as well as Order No. 199n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 "On Approval of the rules of proper laboratory practices").

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

Lipatov V. A. – planning and design of the study; Denisov A.A., Klimenko A.E. – conducting the experimental part of the study; Mishina E.S. – conducting the histological part of the study; Obedkov E.G., Andreev P.Yu. – analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the article for publication.

Received 28.09.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Lipatov V.A., Ivanov I.S., Klimenko A.E., Obedkov E.G., Mishina E.S., Nedosekin R.A., Denisov A.A., Andreev P.Yu. Efficacy of chitosan-based local hemostatic complex in modeling arterial injury in an acute experiment *in vivo*. *Humans and their health*. 2025;28(4):22-29. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/03. EDN: AKMKYP.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Судаков Д.В., Тихонова П.А., Шеховцова В.Б., Гаршина А.Д.

**Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
(ВГМУ им. Н.Н. Бурденко)**

Россия, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Во всем мире искусственный интеллект получает все большее распространение в клинической медицине, что способствует улучшению диагностики, лечения и профилактики, а также снижению заболеваемости и смертности. В хирургии развитие и внедрение искусственного интеллекта идет медленнее, чем в других направлениях современной медицины.

Цель – изучить исторические аспекты развития искусственного интеллекта и современные направления его применения в диагностике и лечении хирургических заболеваний.

Материалы и методы. Анализ литературных данных проводился в поисковых системах Pubmed, Google Scholar, Scopus с глубиной охвата публикаций 10 лет.

Результаты. В настоящей статье представлены последние данные об использовании искусственного интеллекта для постановки диагнозов, анализа и последующей интерпретации результатов обследований, работы роботизированных систем, планирования и определения тактики хирургического вмешательства. Рассмотрены преимущества, недостатки и современные вызовы использования технологий искусственного интеллекта в медицине.

Заключение. Несмотря на то, что в настоящее время внедрение искусственного интеллекта в медицину и, в частности, в хирургию сталкивается с целым рядом определенных проблем и трудностей, можно предположить, что уже в ближайшие годы искусственный интеллект станет одной из составляющих комплексного подхода к лечению пациентов. При этом важно, чтобы хирурги понимали основные принципы работы искусственного интеллекта и участвовали в их разработке.

Ключевые слова: искусственный интеллект; искусственные нейронные сети; машинное обучение; хирургические заболевания; цифровые сети; модель; информация; эффективность; пациент.

Баранников Сергей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры ургентной и факультетской хирургии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-2620-9836. E-mail: svbarannikov@rambler.ru (автор, ответственный за переписку)

Чередников Евгений Федорович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой ургентной и факультетской хирургии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-2048-6303. E-mail: facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru

Судаков Дмитрий Валериевич – канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-4911-1265. E-mail: sdvvtm@yandex.ru

Тихонова Полина Андреевна – студент лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-0307-5887. E-mail: polinka.7.2003@yandex.ru

Шеховцова Виктория Борисовна – студент лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-4192-5515. E-mail: wika21713@gmail.com

Гаршина Анастасия Дмитриевна – студент педиатрического факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0009-0004-9331-016X. E-mail: shelehova.nastia@yandex.ru

Искусственный интеллект (ИИ) – это компьютерные алгоритмы, которые могут имитировать функции, характерные для человеческого интеллекта, такие как решение задач или обучение. Как и реальная модель, ИИ имеет узлы, которые соединяются отростками, что во многом напоминает нейроны с аксонами и дендритами [1].

Концепция «мыслящей машины» получила свое первое серьезное научное обоснование в 1950 году благодаря работе британского математика Алана Тьюринга. В своей статье «Вычислительные машины и интеллект» [2] А. Тьюринг предложил формальный подход к оценке интеллектуальных способностей машин, разработав тест Тьюринга – процедуру, позво-

ляющую определить, может ли поведение машины быть неотличимым от человеческого в процессе коммуникации. Знаковым событием в становлении ИИ стала Дартмутская конференция 1956 года, на которой ИИ был впервые официально признан научной дисциплиной. Именно тогда была сформулирована идея о возможности моделирования интеллектуальной деятельности с помощью машин [3].

Значительный вклад в развитие ИИ и машинного обучения (МО) внесли американские ученые Уоррен Маккаллок и Уолтер Питтс, а также канадский психолог Дональд Хебб. Именно с их работ, по мнению ряда ученых-исследователей, начинается ранний этап (1940-е – 1950-е) перехода к МО. В основу работы

Маккаллока и Питтса (опубликованной в 1943 году) легла идея о возможной «сборке» не только простейших цепочек, но и полноценных циклов на основе нейронов, способных к осуществлению сложнейшей деятельности по выполнению разного рода логических операций. Можно считать, что создаваемая нейронная сеть являлась более «усовершенствованной версией» машины Тьюринга [4]. Дональд Хебб в 1949 году сформулировал «правило Хебба», согласно которому обучение происходит за счет усиления связей между нейронами при их одновременной активации. Это положило основу для создания искусственных нейронных сетей, способных к самообучению [5].

В 50–70-е годы исследования в области ИИ и МО продолжались, несмотря на то, что ученые того времени имели определенные «ограничения», которые, в основном, «упирались» в уровень развития технологий и компьютерной техники. Тем не менее в эти годы был разработан первый метрический алгоритм для классификации данных, который позволял ИИ применять сохраненные ранее шаблоны для распознавания определенного рода данных и обучения, а также ряд программ, которые работали, используя возможности машинного интеллекта [6]. В качестве примеров наиболее известных компьютерных программ того времени можно представить Logic Theorist Аллена Ньюэлла и Герберта Саймона и ELIZA Джозефа Вейценбаума. Программа Logic Theorist обладала двумя новаторскими особенностями: эвристическим алгоритмом и устранением различий. Эвристический алгоритм был направлен на определение разного рода правил, помогающих решить ту или иную задачу без систематического перебора всех возможных вариантов [7]. Устранение же различий в формульной записи выражений стало очередным шагом в развитии ИИ и МО. ELIZA же стала настоящим «прорывом» в развитии не только ИИ и МО, но и всей компьютерной отрасли в целом. Несмотря на определенную простоту по современным меркам, данную программу можно официально считать первым разговорным чат-ботом – одним из прототипов ИИ и нейросетей [8].

С начала 80-х и практически до конца 90-х годов наблюдался период, характеризующийся плавным ростом интереса к МО и ИИ, который «закончился» своеобразным бумом, возможно, в том числе и благодаря прорыву в развитии компьютерных технологий и компьютерной техники. Интерес к ИИ и МО резко возрос благодаря открывшимся перспективам и возможностям их использования в различных отраслях – в здравоохранении, в науке, в финансовой системе, при различного рода производ-

ствах, использовании в транспортной системе, маркетинге и рекламе и т.д. Но если в те годы ИИ для большинства людей был чем-то футуристичным и мало достижимым, то МО стало реальностью [9].

ИИ в медицине начал активно развиваться в 1970-е годы. В 1971 году появилась первая система – INTERNIST-1, способная ставить диагнозы по симптомам, что продемонстрировало потенциал ИИ в поддержке принятия врачебных решений. Далее были разработаны системы MYCIN – для подбора антибиотиков, и система DXplain – диагностическая система с доступом к медицинским данным [10, 11].

Современный этап развития ИИ стартовал в 2000-х. В 2007 году IBM представила интеллектуальную систему Watson, анализирующую большие объемы данных с помощью DeepQA (Deep Question Answering – система контентной аналитики корпорации IBM) и NLP (Natural Language Processing – обработка естественного языка), что расширило возможности ИИ: он стал полезен не только для постановки диагнозов, но и для комплексного анализа медицинской информации [12].

МО – это подмножество ИИ, при котором компьютеры улучшают свою работу, анализируя данные без явного программирования. Различают три основных типа МО: «обучение с учителем (supervised learning), при котором применяется размеченный набор данных (например, диагностическая классификация по снимкам); обучение без учителя (unsupervised learning) – выявление скрытых закономерностей в неструктурированных данных (кластеризация, аномалия) и обучение с подкреплением (reinforcement learning) – алгоритм учится, получая обратную связь в виде «вознаграждений» за успешные действия (актуально для робототехники и управления медтехникой)» [13].

Традиционное МО использует алгоритмы, которым требуется большой объем данных для принятия обоснованных решений. Его основная цель – научить систему распознавать внешние данные, извлекать из них полезную информацию и применять ее для решения практических задач, таких как диагностика заболеваний, сегментация изображений или прогноз исходов. Процесс МО включает два ключевых этапа: обучение модели и последующий вывод – применение полученных знаний к новым ситуациям [14]. С 1990-х годов методы МО значительно эволюционировали, что привело к развитию глубокого обучения (Deep Learning) – одного из самых мощных направлений в ИИ. При глубоком обучении происходит использование многослойных нейросетей, способных выявлять сложные паттерны в больших объемах

информации. Особенно эффективно в медицине зарекомендовали себя сверточные нейронные сети (CNN), применяемые для анализа медицинских изображений (компьютерных томограмм, ультразвуковых изображений и др.), автоматического распознавания патологий, планирования хирургического вмешательства [15]. CNN продемонстрировали заметное превосходство над традиционными методами. Так, например, они показали высокую эффективность при анализе ультразвуковых изображений печени и в задаче автоматической сегментации анатомических структур на базе данных MICCAI Head and Neck Auto-segmentation Challenge 2015 [16-21].

Дополнительный импульс развитию технологий ИИ дали генеративно-состязательные сети (GAN) – архитектура, в которой одна нейросеть генерирует изображения, а другая оценивает их правдоподобие. Это позволяет создавать реалистичные медицинские данные, улучшать разрешение снимков и обучать системы на синтетических примерах [22].

Применение ИИ в медицине можно условно разделить на два направления: виртуальный ИИ и физический ИИ. Виртуальный ИИ включает анализ электронных медицинских карт, биосенсоров и поддержку принятия врачебных решений, в то время как физический ИИ реализуется через роботизированные системы, применяемые при хирургических вмешательствах, имплантации, уходе за пациентами [23].

Недавние исследования, проведенные M.L. Giger и соавторами (соавт.), показали, что ИИ способен выявлять сложные закономерности и скрытые структуры в данных, что позволяет системам визуальной диагностики в медицине достигать, а иногда и превосходить уровень точности врача. Кроме того, ИИ-решения для поддержки клинических решений помогают снижать количество диагностических ошибок, повышают точность и воспроизводимость выводов, а также позволяют врачам эффективнее использовать медицинские данные и документацию [24, 25].

Интеграция ИИ с традиционными методами медицинской визуализации значительно ускоряет диагностический процесс. Например, автоматизированный анализ изображений сетчатки с применением ИИ позволяет выявлять диабетическую ретинопатию на ранних стадиях, повышая точность и скорость диагностики [26]. Компьютерное зрение позволяет компьютерам распознавать и различать объекты на изображениях и видео, идентифицируя многочисленные элементы и отличая их от визуально схожих. Эта технология может дополнять или даже заменять традиционные методы визуализации,

такие как магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ). Например, одна минута HD-видеозаписи хирургической процедуры содержит в 25 раз больше данных, чем КТ-снимок. Исследования показали, что применение компьютерного зрения снижает вероятность ошибок при обнаружении анатомических аномалий. В частности, ошибка в распознавании лимфатических узлов снизилась с 3,4% до 0,5%. Точная визуализация патологических изменений может существенно повлиять на хирургическое решение [27, 28].

Развитие ИИ в хирургии идет медленнее, чем в других медицинских направлениях, что частично объясняется высокой ответственностью и сложностью хирургических решений, основанных на гипотетико-дедуктивном мышлении, интуиции и непредсказуемом взаимодействии с пациентом и средой. Современные исследования в этой области сосредоточены на создании алгоритмов и полуавтономных роботизированных систем, способных выполнять интервенционные действия под постоянным контролем хирурга [29].

На сегодняшний день внедрение ИИ в хирургическую практику в основном опирается на методы МО и компьютерного зрения, позволяющие извлекать важную информацию из визуальных данных – изображений, видео и др. – и формировать на ее основе рекомендации или действия. Дополненная реальность и анатомическая сегментация также играют важную роль в этой области. Интеграция ИИ-моделей с электронными медицинскими картами и данными, получаемыми в ходе операции в реальном времени в сочетании с клинической оценкой и интуицией врача, может значительно повысить эффективность принятия критически важных решений [29].

Park S.Y. и Kim S.M. [30] применили искусственные нейронные сети (ANN) для диагностики острого аппендицита (ОА), используя данные 801 пациента. Для сравнения эффективности использовалась клиническая шкала Alvarado [31]. Точность трех типов ANN составила 99,8%, 99,4% и 97,8%, тогда как точность шкалы Alvarado – лишь 72,2%. Различие оказалось статистически значимым ($P < 0,001$), что подтверждает преимущество ANN в диагностике ОА [32]. Yoldaş Ö. и соавт. изучили эффективность ANN в диагностике ОА у пациентов с болями в правом нижнем квадранте живота. В проспективное исследование были включены 156 пациентов с подозрением на ОА. ANN продемонстрировали высокую диагностическую точность: чувствительность – 100%, специфичность – 97,2%, положительная прогностическая

ценность – 96,0%, отрицательная – 100%. Авторы пришли к выводу, что ANN способны существенно повысить точность диагностики и сократить число необоснованных аппендэктомий [33].

С практической точки зрения, нейронные сети также демонстрируют превосходство в прогнозировании тяжелых состояний. Так, при оценке тяжести острого панкреатита (ОП) через шесть часов после поступления пациента в стационар чувствительность ANN составила 89%, специфичность – 96%, в то время как у системы APACHE II [34] эти показатели были ниже – 80% и 85% соответственно [35].

Первая попытка применения искусственных нейронных сетей (ANN) для прогнозирования тяжести ОП была предпринята Kazmierczak S.C., et al. [36], которые анализировали концентрации ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови. Наиболее информативным маркером оказалась липаза, обеспечившая точность прогнозирования 82%, тогда как амилаза показала более низкий показатель – 76%. Mofidi R. et al. [37] разработали более комплексную модель ANN для оценки тяжести ОП, риска развития органной недостаточности и летального исхода. В исследование включили ретроспективный анализ 664 случаев ОП, из которых 181 пациент (27,3%) имел тяжелую форму заболевания. Модель использовала 10 клинических параметров, измеренных при поступлении и спустя 48 часов (возраст, артериальное давление, показатели: парциальное давление кислорода в артериальной крови, лактатдегидрогеназа, глюкоза, мочевины, кальций, гематокрит и лейкоциты в общем анализе крови).

Eldar S. et al. применяли ANN для выявления факторов, предсказывающих необходимость перехода от лапароскопического доступа к лапаротомному при остром холецистите. Анализ проводился на основе данных 225 пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. Для построения прогностических моделей использовались как традиционные статистические методы, так и подходы на базе ANN. В результате модель на основе нейросетей достигла 100% точности в прогнозировании необходимости конверсии, а также продемонстрировала 97% подтвержденных отрицательных прогнозов. Авторы исследования отмечают, что столь высокая точность указывает на потенциал использования ANN для принятия обоснованных решений о проведении открытой холецистэктомии, минуя этап лапароскопического вмешательства, что особенно актуально в экстренных и сложных клинических случаях [38].

В исследовании Cheng P.M. et al. ANN использовался для диагностики острой тонкоки-

шечной непроходимости на основе рентгеновских снимков. Окончательный анализ рентгенограмм брюшной полости с использованием ANN имел чувствительность 91,4% и специфичность 91,9% в диагностике рентгенологических признаков кишечной непроходимости. При этом точность выявления тонкокишечной непроходимости с помощью ANN значительно увеличивалась при увеличении количества обучающих рентгенограмм [39].

ИИ реже всего использовался для решения тактических вопросов при лечении ущемленной грыжи (УГ). Элементы ИИ [40] применялись для раннего выявления риска резекции кишечника у пациентов с УГ. Резекция кишечника была выполнена у 160 (21,0%) из 762 пациентов, включенных в исследование. С помощью ANN были выявлены восемь факторов, которые в значительной степени связаны с риском необходимости резекции кишечника в случае его непроходимости: женский пол, возраст старше 65 лет, бедренная грыжа, кишечная непроходимость, продолжительность непроходимости, количество лейкоцитов в общем анализе крови.

За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в применении ИИ в эндоскопии желудочно-кишечного тракта. Ранние системы ИИ в основном использовали алгоритмы компьютерной диагностики (CADx) и компьютерного обнаружения (CADe). Их роль заключалась в выявлении, характеристике и дифференциации подозрительных образований, таких как полипы, опухоли, язвы и очаги дисплазии [41].

Особым направлением применения технологий ИИ интеллекта являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Методы искусственного интеллекта продемонстрировали высокую эффективность в диагностике ЖКК. Так, Xiao et al. использовали сверточную нейронную сеть AlexNet, обученную на 8200 изображениях, достигнув чувствительности 99,2% и прогностической точности 99,9%. В 2017 году на конференции IEEE Li., et al. сравнили производительность и вычислительную сложность четырех нейросетевых архитектур – LeNet, AlexNet, GoogLeNet и VGG-Net – при диагностике кровотечений. AlexNet показала наилучшее соотношение точности (98,9%) и скорости работы [42].

За последние два десятилетия для оценки риска при ЖКК активно применялись три признанные балльные шкалы: Glasgow-Blatchford bleeding score (GBS) [43] – для определения показаний к амбулаторному лечению, шкала Rockall [44] для оценки вероятности летального исхода, и AIMS65 – для прогнозирования тяжелых осложнений [45]. Однако современные модели МО демонстрируют потенциал к более

точной, персонализированной стратификации риска. Такие модели позволяют точнее прогнозировать необходимость в переливании крови, проведении эндоскопии и определении показаний к госпитализации. Кроме того, ИИ уже применяется для определения источника ЖКК в тонком кишечнике с помощью капсульной эндоскопии, что способствует более быстрой диагностике и снижению числа инвазивных вмешательств. Модели МО, основанные на анализе эндоскопических изображений, демонстрируют высокую точность (до 90%) в прогнозировании риска повторного ЖКК и летального исхода. При этом алгоритмы, использующие только клинические параметры, такие как возраст, наличие язвенного анамнеза, онкологические заболевания, уровень гемоглобина и другие, позволяют прогнозировать риск повторного эпизода в течение года с точностью до 84,3%. Это значительно снижает потребность в повторных инвазивных вмешательствах и помогает оптимизировать лечение [46-55].

Rotondano G. et al. разработали нейронную сеть, прогнозирующую вероятность смерти у пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [56]. Нейронная сеть была разработана и протестирована на 2380 пациентах. Их нейронная сеть была сравнена со шкалой Rockall [44]. Wong G.L. et al. [57] разработали ANN на основе ретроспективного анализа данных 22854 пациентов с язвенной болезнью. Эта нейронная сеть смогла выявить пациентов с рецидивирующим язвенным кровотечением на основе их возраста, уровня гемоглобина, локализации язвы в желудке, наличия других заболеваний желудочно-кишечного тракта, злокачественных новообразований и инфекций. Модель выявила пациентов с рецидивирующим язвенным кровотечением с точностью 84,3%.

Характерной чертой применения ИИ при ЖКК является возможность автоматической классификации признаков высокого риска рецидива кровотечения, особенно при язвенных геморрагиях и кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Поскольку уровень риска рецидива определяется визуальными признаками кровотечения (тромбированный сосуд, пятна гематина и др.), ИИ помогает точно оценивать их в реальном времени, что позволяет эндоскопистам сразу выбрать оптимальную тактику лечения и снизить вероятность рецидива геморрагии [58]. В исследовании Laine L. et al. [59] показали, что частота правильного распознавания эндоскопических признаков кровотечения повышалась с увеличением эндоскопического опыта: при выполнении пяти процедур в месяц точность возрастала

с 59% до 73% до прохождения обучающего курса. Согласно исследованию Mondardini A., кровотечения FIA-B по классификации J. Forrest [60] демонстрировали высокую межнаблюдательную согласованность, тогда как типы FIIA-B-C и III характеризовались низкой согласованностью между специалистами [61]. Для оценки полезности ИИ в определении эндоскопических признаков кровотечения во время процедуры была разработана модель глубокого обучения [62], способная классифицировать изображения в соответствии с классификацией J. Forrest. Модель обучалась на 2378 статичных эндоскопических изображениях, полученных от 1694 пациентов. В тестовой выборке модель показала умеренную или высокую степень согласованности с экспертным эндоскопистом, при этом ее точность превышала показатели начинающего специалиста [47-50].

Активно занимаются развитием технологий МО в эндоскопическом лечении язвенных кровотечений и отечественные ученые. Так, Баранниковым С.В. и соавт. была разработана экспертная цифровая система поддержки принятия врачебных решений «Эндоскопический гемостаз язвенного гастродуоденального кровотечения» [63], позволяющая на основании персонализированных данных пациентов, таких как гемодинамика, характер желудочного содержимого, тип кровотечения по J. Forrest [60] и др., определять тактику эндоскопического лечения кровоточащей гастродуоденальной язвы [64]. При этом данная система является динамично обновляющейся и, согласно последним литературным данным, в данную экспертную систему была добавлена нейросетевая классификация типа язвенного кровотечения по эндоскопическим изображениям, что в перспективе позволит улучшить качество диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с язвенными геморрагиями [65].

ИИ в последнее время активно применяется на этапе предоперационного планирования: с его помощью хирурги могут моделировать операции, прогнозировать возможные осложнения и адаптировать план вмешательства с учетом индивидуальных особенностей пациента [76]. На основе методов МО было разработано приложение для смартфонов Predictive OptTimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER) [67], основанный на технологиях ИИ, предназначенное для прогноза послеоперационной смертности, осложнений и других хирургических рисков в экстренной хирургии. Этот инструмент обеспечивает хирургам возможность в режиме реального времени проводить более точную предоперационную оценку состояния пациента.

Исследования показали, что данный калькулятор превосходит традиционные методы оценки риска, такие как классификация ASA [68], шкала неотложной хирургической помощи (ESS) [69] и калькулятор хирургического риска ACS [70]. На его основе также создано мобильное приложение Trauma Outcome Predictor, которое помогает прогнозировать исходы у травмированных пациентов, поддерживая принятие решений в острых ситуациях и коммуникацию с пациентами и их близкими [71].

Широкое распространение технологии ИИ получают в современной роботической хирургии. Хирургическое вмешательство часто включает в себя определение «хирургических плоскостей» – анатомических точек, в которых ткани соединяются и не содержат важных структур, таких как артерии, крупные вены или нервы, и поэтому безопасны для рассечения [72]. Kumazu Y. et al. была разработана модель глубокого обучения с использованием хирургических видеозаписей роботизированной гастроэктомии, способная автоматически сегментировать рыхлые волокна соединительной ткани для определения безопасной плоскости рассечения [73]. Madani A. и соавт. использовали модели глубокого обучения для определения безопасных и опасных зон рассечения, в частности печени, желчного пузыря и гепатобилирного треугольника Calot во время лапароскопической холецистэктомии, что, по сведениям авторов, способствует сокращению времени и снижает число осложнений при выполнении данных оперативных вмешательств [74].

Лазаренко В.А. и соавт. разработаны и применены в клинической практике модели дифференциальной диагностики обструкции внепеченочных желчных протоков на основе результатов эндоультрасонографии с использованием гибридных технологий принятия врачебных решений. Объективизация и систематизация дифференциальной диагностики обструктивной патологии общего желчного протока позволила улучшить результаты неинвазивной диагностики и ее эффективность на уровне 0,92. Также авторы отмечают, что данная система имеет перспективу для ее использования в диагностике смежной патологии [75, 76].

Роботическая хирургия позволяет выполнять операции в труднодоступных анатомических зонах через минимальные разрезы. ИИ помогает улучшать визуализацию в реальном времени, повышая точность распознавания тканей и инструментов. Совсем недавно Goodman S.B. et al. [77] разработали многозадачную модель нейронной сети для одновременного пространственно-временного анализа рук, инструментов и действий в открытых хирургиче-

ских видео. Чтобы адаптироваться к изменениям изображения в ходе операции, Ali S. et al. разработали систему онлайн-обработки видеопотока, устраняющую шум, размытие и искажения цвета, что позволило улучшить качество визуализации [78]. Для улучшения визуализации в ходе операции Wang F. et al. предложили использовать CNN совместно с трансформером Swin, что позволило эффективно устранять дым от электрокоагуляции с хирургических видеозаписей и получать более четкое изображение операционного поля [79].

Goldenberg M.G. et al. также рассмотрели применение ИИ-управляемых интернет и мобильных платформ в сфере дистанционной хирургии. Эти технологии позволяют роботизированным системам выполнять операции под удаленным контролем хирурга или оказывать помощь в проведении сложных хирургических вмешательств в условиях ограниченного доступа к медицинским ресурсам, например, во время военных конфликтов или стихийных бедствий [80].

Применение ИИ в хирургической практике сопровождается рядом существенных вызовов, включая финансовые затраты, техническое обслуживание и необходимость подготовки медицинского персонала [81]. Одной из ключевых проблем остается недостаточная готовность хирургов к интеграции ИИ в свою повседневную деятельность. Кроме того, успешное использование ИИ требует высокого качества исходных данных на этапах как ввода, так и внедрения, что делает систему уязвимой к ошибкам как со стороны человека, так и алгоритма. Эти ошибки могут приводить к предвзятым решениям, которые могут восприниматься как отсутствие эмпатии или неадекватное оказание медицинской помощи, поднимая тем самым важные этические вопросы – от алгоритмической предвзятости до потенциальных коррупционных рисков [82].

Среди дополнительных угроз – кибератаки на ИИ-системы и усиление искажений в условиях сложных цифровых сетей, что трудно устранить простыми техническими решениями. Эффективность работы ИИ во многом зависит от объема и качества доступных данных, включая медицинские истории и отчеты. Однако предоставление таких персонализированных данных в нужных масштабах может быть затруднено из-за проблем с конфиденциальностью и логистикой. Кроме того, интерпретация алгоритмами имеющейся информации может усиливать уже существующие искажения, влияя на клинические и хирургические решения [83].

Чтобы ИИ-системы были универсально применимыми, они должны учитывать репре-

зентативность выборки, наличие пропущенных данных и выбросов. Регулярное обновление информации о пациентах играет важную роль в обеспечении актуальности выводов. При этом важно, чтобы хирурги понимали логику работы алгоритмов и участвовали в междисциплинарном взаимодействии с инженерами, информатиками и специалистами по данным [84].

ИИ быстро проникает в разные направления хирургии по всему миру. Современные тренды указывают на его потенциал в улучшении ухода за пациентами за счет совершенствования существующих методов и стимулирования инноваций. Растущая роль ИИ в скрининге, диагностике, лечении и профилактике способствует снижению заболеваемости и смертности. Тем не менее для полноценного внедрения ИИ в хирургическую практику необходимо преодолеть существующие ограничения текущих обучающих методик и инфраструктурные барьеры [85].

Несмотря на растущий интерес к технологиям ИИ, особенно в области анатомического анализа, видеонаблюдения и поддержки врачебных решений, получение официального клинического допуска для таких систем остается сложной задачей. Одним из ключевых препятствий является необходимость больших объемов качественных данных, таких как больничные отчеты, результаты анализов и истории болезни, для эффективного обучения моделей. Однако сбор и обработка такого массива информации сопряжены с трудностями, включая вопросы конфиденциальности и правовой ответственности.

Дополнительную проблему создает так называемый эффект «черного ящика»: многие ИИ-системы выдают рекомендации без возможности объяснить логику своих решений. Это снижает доверие со стороны врачей и затрудняет клиническое применение. Без четкой связи между входными данными и результатами сложно обосновать целесообразность тех или иных рекомендаций.

Для того, чтобы ИИ можно было применять в различных клинических сценариях, необходима его адаптация к особенностям конкретных подгрупп пациентов. На результаты могут влиять такие факторы, как неполные или нерепрезентативные данные, а также статистические выбросы. Именно поэтому алгоритмы требуют регулярного обновления на основе новых клинических сведений, чтобы оставаться точными и релевантными. Преодоление этих барьеров требует тесного взаимодействия врачей, специалистов по ИИ и исследователей. Хирурги должны понимать основные принципы работы алгоритмов и участвовать в их разработке и адаптации к реальным клиническим задачам. Только в таком случае возможно безопасное и

эффективное применение ИИ для оценки рисков и принятия медицинских решений.

Таким образом, в ближайшие годы применение ИИ в хирургии обещает значительные улучшения в принятии решений, оценке рисков, коммуникации с пациентами и организации работы медицинской команды. Однако в настоящее время отсутствуют унифицированные стандарты для клинической проверки и внедрения таких алгоритмов, что ограничивает их практическое использование.

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

Баранников С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Чередников Е.Ф. – редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи; Судачков Д.В. – сбор материала, анализ полученных данных; Тихонова П.А. – анализ полученных данных, подготовка текста; Шеховцова В.Б. – анализ полученных данных, подготовка текста; Гаршина А.Д. – анализ полученных данных, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Choi R.Y., Coyner A.S., Kalpathy-Cramer J., Chiang M.F., Campbell J.P. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;27;9(2):14. DOI: 10.1167/tvst.9.2.14.
2. Nath R. Alan Turing's Concept of Mind. *Journal of Indian Council of Philosophical Research.* 2020;37(170):1-20. DOI: 10.1007/s40961-019-00188-0.
3. OECD, Artificial Intelligence in Society, *OECD Publishing, Paris*, 2019. DOI: 10.1787/eedfee77-en.
4. McCulloch W.S., Pitts W.A. Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity. *Bulletin of Mathematical Biology.* 1943;5:115-133. DOI: 10.1007/BF02478259.
5. Hebb D.O. *The organization of behavior: a neuropsychological theory.* Originally published: New York: Wiley. 1949. ISBN 0-8058-4300-0.
6. McCarthy J., Wiederhold G. Arthur Samuel: Pioneer in Machine Learning. *IBM Journal of Research and Development.* 1992;36(3):329-331. DOI: 10.1147/rd.363.0329.
7. Simon H., Newell A. Computer simulation of human thinking and problem solving. *Monographs of the Society for Research in Child Development.* 1962. DOI: 10.2307/1165535.
8. Basset C. The computational therapeutic: exploring Weizenbaum's ELIZA as a history of the present. *AI & SOCIETY.* 2019;34(5). DOI: 10.1007/s00146-018-0825-9.

9. Jordan M.I., Mitchell T.M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Affiliations Expand*. 2015;17;349(6245):255-260. DOI: 10.1126/science.aaa8415.
10. Edward H. *Shortliffe MYCIN: A Rule-Based Computer Program For Advising Physicians Regarding Antimicrobial Therapy Selection*. 1976. DOI:10.1145/1408800.1408906
11. Barnett G.O., Hoffer E., Packer M.S., Famiglietti K.T., Kim R.J., Cimino C., Feldman M.J., Forman B.H., et al. DXPLAIN--demonstration and discussion of a diagnostic clinical decision support system. Annual Symposium on Computer Application [sic] in Medical Care. *Symposium on Computer Applications in Medical Care*. 1991.
12. Hirani R., Noruzi K., Khuram H., Hussaini A.S., Aifawa E.I., Ely K.E., Lewis J.M., Gabr A.E., et al. Artificial Intelligence and Healthcare: A Journey through History, Present Innovations, and Future Possibilities. *Life (Basel)*. 2024;26;14(5):557. DOI: 10.3390/life14050557.
13. Rajpurkar P., Chen E., Banerjee O., Topol E.J. AI in health and medicine. *Nat Med*. 2022;28(1):31-38. DOI: 10.1038/s41591-021-01614-0.
14. Kairo J. Machine Learning Algorithms for Predictive Maintenance in Manufacturing. *Journal of Technology and Systems*. 2024;6(4). DOI: 10.47941/jts.2144.
15. Wilczok D. Deep learning and generative artificial intelligence in aging research and healthy longevity medicine. *Aging Research Journal*. 2025. DOI: 10.18632/aging.206190.
16. Choi K.S. Integrating Artificial Intelligence Into Healthcare Research. *Hu Li Za Zhi*. 2020;67(5):12-18. DOI: 10.6224/JN.202010_67(5).03.
17. Soguero-Ruiz C., Fei W.M., Jenssen R., Augestad K.M., Álvarez J.L., Jiménez I.M., Lindsetmo R.O., et al. Data-driven Temporal Prediction of Surgical Site Infection. *AMIA Annu Symp Proc*. 2015:1164-1173.
18. Amit Y., Geman D. Shape Quantization and Recognition with Randomized Trees. *Neural Computation*. 1997;9:1545-1588. DOI:10.1162/neco.1997.9.7.1545.
19. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45:5-32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.
20. Criminisi A., Shotton J., Bucciarelli S. Decision forests with long-range spatial context for organ localization in CT volumes. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2009.
21. Lempitsky V., Verhoek M., Noble J.A., Blake A. Random Forest Classification for Automatic Delineation of Myocardium in Real-Time 3D Echocardiography. *Functional Imaging and Modeling of the Heart, Springer Berlin Heidelberg*; 2009:447-456.
22. Goodfellow I., Pouget-Abadie J., Mirza M., Xu B., Warde-Farley D., Ozair S., et al. Generative adversarial networks. *Communications of the ACM*. 2020;63:139-144. DOI: 10.1145/3422622.
23. Bindra S., Jain R. Artificial intelligence in medical science: a review. *Ir J Med Sci*. 2024;193(3):1419-1429. DOI: 10.1007/s11845-023-03570-9.
24. Giger M.L. Machine Learning in Medical Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2018;15 (3 Pt B):512-520. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.12.028.
25. Choi K.S. Integrating artificial intelligence into healthcare research. *Hu Li Za Zhi*. 2020;67:12-18. DOI: 10.6224/JN.202010_67(5).03.
26. Gulshan V., Peng L., Coram M., Stumpe M.C., Wu D., Narayanaswamy A., Venugopalan S., Widner K., et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;313(22):2402-2410. DOI: 10.1001/jama.2016.17216.
27. Mumtaz H., Saqib M., Ansar F., Zargar D., Hameed M., Hasan M., Muskan P. The future of Cardiothoracic surgery in Artificial intelligence. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;31;80:104251. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104251.
28. Akselrod-Ballin A., Chorev M., Shoshan Y., Spiro A., Hazan A., Melamed R., Barkan E., Herzl E., et al. Predicting Breast Cancer by Applying Deep Learning to Linked Health Records and Mammograms. *Radiology*. 2019;292(2):331-342. DOI: 10.1148/radiol.2019182622.
29. Mofidi R., Duff M.D., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. *Surgery*. 2007;141(1): 59-66. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.022.
30. Park S.Y., Kim S.M. Acute appendicitis diagnosis using artificial neural networks. *Technol Health Care*. 2015; 23 Suppl 2:S559-565. DOI: 10.3233/THC-150994.
31. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):557-564. DOI: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3.
32. Vakulchik V.G. Informativity and diagnostic significance of Alvarado scale in differential diagnostics for abdominal pain in children. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(4):447-451. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-447-451.
33. Yoldaş Ö., Tez M., Karaca T. Artificial neural networks in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1245-1247. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.06.019.
34. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
35. Monsalve-Torra A., Ruiz-Fernandez D., Marin-Alonso O., et al. Using machine learning methods for predicting in-hospital mortality in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Biomed Inform*. 2016;62:195-201. DOI:10.1016/j.jbi.2016.07.007.
36. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Van Lente F. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis. *Clin Chem*. 1993;39(9):1960-1965.
37. Mofidi R., Duff M.D., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. *Surgery*. 2007;141(1): 59-66. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.022.
38. Eldar S., Siegelmann H.T., Buzaglo D., Matter I., Cohen A., Sabo E., Abrahamson J. Conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy in acute cholecystitis: artificial neural networks im-

- prove the prediction of conversion. *World J Surg.* 2002;26(1):79–85. DOI: 10.1007/s00268-001-0185-2.
39. Cheng P.M., Tran K.N., Whang G., Tejura T.K. Refining Convolutional Neural Network Detection of Small-Bowel Obstruction in Conventional Radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(2):342-350. DOI: 10.2214/AJR.18.20362.
40. Chen P., Huang L., Yang W., He D., Liu X., Wang Y., Yu Y., Yang L., Zhou Z. Risk factors for bowel resection among patients with incarcerated groin hernias: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):376-383. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.09.023.
41. Sundaram S., Choden T., Mattar M.C., Desai S., Desai M. Artificial intelligence in inflammatory bowel disease endoscopy: current landscape and the road ahead. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021;14;14:26317745211017809. DOI: 10.1177/26317745211017809.
42. Li P., Li Z., Gao F., Wan L., Yu J. Convolutional neural networks for intestinal hemorrhage detection in wireless capsule endoscopy images; Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (ICME); Hong Kong, China. 2017:1518-1523. DOI: 10.1109/ICME.2017.8019415.
43. Blatchford O., Murray W.R., Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356(9238):1318-1321. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02816-6.
44. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38(3):316-321. DOI:10.1136/gut.38.3.316
45. Gralnek I.M., Stanley A.J., Morris A.J., Camus M., Lau J., Lanas A., Laursen S.B., Radaelli F., et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy.* 2021;53(3):300-332. DOI: 10.1055/a-1369-5274.
46. Stanley A.J., Ashley D., Dalton H.R., Mowat C., Gaya D.R., Thompson E., Warshaw U., Groome M., et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009;3;373(9657):42-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61769-9.
47. Li B., Meng M.Q. Computer-based detection of bleeding and ulcer in wireless capsule endoscopy images by chromaticity moments. *Comput Biol Med.* 2009;39(2):141-147. DOI: 10.1016/j.combiomed.2008.11.007.
48. Pan G., Yan G., Qiu X., Cui J. Bleeding detection in Wireless Capsule Endoscopy based on Probabilistic Neural Network. *J Med Syst.* 2011;35(6):1477-1484. DOI: 10.1007/s10916-009-9424-0.
49. Hassan A.R., Haque M.A. Computer-aided gastrointestinal hemorrhage detection in wireless capsule endoscopy videos. *Comput Methods Programs Biomed.* 2015;122(3):341-353. DOI: 10.1016/j.cmpb.2015.09.005.
50. Xiao Jia, Meng M.Q. A deep convolutional neural network for bleeding detection in Wireless Capsule Endoscopy images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:639-642. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7590783.
51. Das A., Ben-Menachem T., Cooper G.S., Chak A., Sivak M.V. Jr, Gonet J.A., Wong R.C. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet.* 2003;18;362(9392):1261-1266. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14568-0.
52. Das A., Ben-Menachem T., Farooq F.T., Cooper G.S., Chak A., Sivak M.V. Jr, Wong R.C. Artificial neural network as a predictive instrument in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 2008;134(1):65-74. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.037.
53. Ayaru L., Ypsilantis P.P., Nanapragasam A., Choi R.C., Thillanathan A., Min-Ho L., Montana G. Prediction of Outcome in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Using Gradient Boosting. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132485. DOI: 10.1371/journal.pone.0132485.
54. Sengupta N., Tapper E.B. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med.* 2017;130(5):601.e1-601.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.009.
55. Wong G.L., Ma A.J., Deng H., Ching J.Y., Wong V.W., Tse Y.K., Yip T.C., Lau L.H., et al. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):912-918. DOI: 10.1111/apt.15145.
56. Rotondano G., Cipolletta L., Grossi E., Koch M., Intraligi M., Buscema M., Marmo R.; Italian Registry on Upper Gastrointestinal Bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive). Artificial neural networks accurately predict mortality in patients with nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):218-226, 226.e1-2. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.006.
57. Wong G.L., Ma A.J., Deng H., Ching J.Y., Wong V.W., Tse Y.K., Yip T.C., Lau L.H., et al. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):912-918. DOI: 10.1111/apt.15145.
58. Li P., Li Z., Gao F., Wan L., Yu J. Convolutional neural networks for intestinal hemorrhage detection in wireless capsule endoscopy images. 2017 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (ICME), Hong Kong, China. 2017:1518-1523. DOI: 10.1109/ICME.2017.8019415.
59. Laine L., Freeman M., Cohen H. Lack of uniformity in evaluation of endoscopic prognostic features of bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(4):411-417. DOI: 10.1016/s0016-5107(94)70202-0.
60. Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974;2(7877):394-397. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91770-x.

61. Mondardini A., Barletti C., Rocca G., Garripoli A., Sambataro A., Perotto C., Repici A., Ferrari A. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy*. 1998;30(6):508-12. DOI: 10.1055/s-2007-1001335.
62. Yen H.-H., Wu P.-Y., Su P.-Y., Yang C.-W., Chen Y.-Y., Chen M.-F., Lin W.-C., Tsai C.-L., et al. Performance Comparison of the Deep Learning and the Human Endoscopist for Bleeding Peptic Ulcer Disease. *J Med Biol Eng*. 2021;41:504-513. DOI: 10.1007/s40846-021-00608-0.
63. Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Банин И.Н., Болховитинов А.Е., Бавыкина И.А., Чопоров О.Н., Воротилина А.И. Экспертная цифровая система поддержки принятия врачебных решений «Эндоскопический гемостаз язвенного гастродуоденального кровотечения». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024680004; 2024. [Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Banin I.N., Bolkhovitinov A.E., Bavykina I.A., Choporov O.N., Vorotilina A.I. *Expert digital decision support system «Endoscopic hemostasis of ulcerative gastroduodenal bleeding»*. Certificate of state registration of the computer program No. 2024680004; 2024. (in Russ.)]
64. Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Банин И.Н., Чопоров О.Н., Судаков Д.В., Болховитинов А.Е., Каширина И.Л., Воротилина А.И. Мобильное приложение: экспертная цифровая система поддержки принятия врачебных решений «Эндоскопический гемостаз язвенного гастродуоденального кровотечения». *Человек и его здоровье*. 2025;28(1):21-30. [Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Banin I.N., Choporov O.N., Sudakov D.V., Bolkhovitinov A.E., Kashirina I.L., Vorotilina A.I. *Mobile application: expert digital medical decision support system «Endoscopic hemostasis of ulcerative gastroduodenal bleeding»*. *Humans and their health*. 2025;28(1):21-30. (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/03. EDN: HOLPGQ.
65. Каширина И.Л., Воротилина А.И., Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Чопоров О.Н. Нейросетевая классификация типа язвенного гастродуоденального кровотечения по эндоскопическим изображениям. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025681146; 2025. [Kashirina I.L., Vorotilina A.I., Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Choporov O.N. *Neural network classification of the type of ulcerative gastroduodenal bleeding according to endoscopic images*. Certificate of state registration of the computer program No. 2025681146; 2025 (in Russ.)].
66. Abdalla Osman E.I., Mubarak Ismail M.M.E., Hassan Mukhtar M.A., Babiker Ahmed A.U., Abd Elfrag Mohamed N.A., Alamin Ibrahim A.A. Artificial Intelligence and Robotics in Minimally Invasive and Complex Surgical Procedures: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(3):e81339. DOI: 10.7759/cureus.81339.
67. Bertsimas D., Dunn J., Velmahos G.C., Kaafarani H.M.A. Surgical Risk Is Not Linear: Derivation and Validation of a Novel, User-friendly, and Machine-learning-based Predictive Optimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER) Calculator. *Ann Surg*. 2018;268(4):574-583. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002956.
68. Hendrix J.M., Garmon E.H. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 11, 2025.
69. Montasser M., Ellisy D.A.M., Sayed J.A., Makkey M.M. Validation of Emergency Surgery Score (ESS) as outcome prediction score in Egyptian patients undergoing emergency laparotomy. *Int J Emerg Med*. 2025;18(1):124. DOI: 10.1186/s12245-025-00934-z.
70. Cohen M.E., Liu Y., Hall B.L., Ko C.Y. ACS NSQIP Risk Calculator Performance Across Multiple Domains of Operative Risk and Risk-associated Features. *Ann Surg*. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006753.
71. Maurer L.R., Bertsimas D., Bouardi H.T., El Hechi M., El Moheb M., Giannoutsou K., Zhuo D., Dunn J., et al. Trauma outcome predictor: An artificial intelligence interactive smartphone tool to predict outcomes in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;91(1):93-99. DOI: 10.1097/TA.0000000000003158.
72. Тягун В.С., Гайворонский И.В., Сувор Д.А., Анохин Д.Ю., Ильина В.А. Анатомо-хирургические корреляции долевого строения печени и ее интраорганного артериального русла. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(3):69-74. [Tyagun V.S., Gaivoronskiy I.V., Surov D.A., Anokhin D.Yu., Il'ina V.A. *Anatomico-surgical correlations of the lobar structure of liver and its intraorganic arterial bed*. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2018;(3):69-74 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/10. EDN YNMOAX.
73. Kumazu Y., Kobayashi N., Kitamura N., Rayan E., Neculoiu P., Misumi T., Hojo Y., Nakamura T., et al. Automated segmentation by deep learning of loose connective tissue fibers to define safe dissection planes in robot-assisted gastrectomy. *Sci Rep*. 2021;11(1):21198. DOI: 10.1038/s41598-021-00557-3.
74. Madani A., Namazi B., Altieri M.S., Hashimoto D.A., Rivera A.M., Pucher P.H., Navarrete-Welton A., Sankaranarayanan G., et al. Artificial Intelligence for Intraoperative Guidance: Using Semantic Segmentation to Identify Surgical Anatomy During Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg*. 2022;1;276(2):363-369. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004594.
75. Лазаренко В.А., Белозеров В.А., Охотников О.И., Бондарев Г.А., Кореневский Н.А., Белозеров А.В., Григорьев Н.Н., Бобровская Е.А. Модели и алгоритмы дифференциальной диагностики обструктивной патологии общего желчного протока на основе результатов эндоскопической ультрасонографии с использованием гибридных нечетких технологий принятия решений. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):15-28 [Lazarenko V.A., Belozerov V.A., Okhotnikov O.I., Bondarev G.A., Korenevsky N.A., Belozerov A.V., Grigoriev N.N., Bobrovskaya E.A. *Models and algorithms for differential diagnosis of obstructive pathology of the common bile duct based on the results of endoscopic ultrasonography using hybrid fuzzy decision-making technologies*. *Humans and their health*. 2024;27(3):15-

- 28 (in Russ.)). DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/02. EDN: IWPONA
76. Белозеров В.А., Охотников О.И., Бондарев Г.А., Кореневский Н.А., Григорьев Н.Н. Эндоскопическая ультрасонография в дифференциальной диагностике обструктивной патологии большого сосочка двенадцатиперстной кишки с использованием нечетких моделей диагностики. *Человек и его здоровье*. 2023;26(3):4-12. [Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Bondarev G.A., Korenevskiy N.A., Grigoriev N.N. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of obstructive pathology of the major duodenal papilla using fuzzy diagnostic models. *Humans and their health*. 2023;26(3):4-12 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2023-3/01. EDN: UBMMHP.
77. Cousins H.C., Cahan E.M., Steere J.T., Maloney W.J., Goodman S.B., Miller M.D., Huddleston J.I. 3rd, Amanatullah D.F. Assessment of Team Dynamics and Operative Efficiency in Hip and Knee Arthroplasty. *JAMA Surg*. 2023;158(6):603-608. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0168.
78. Ali S., Jonmohamadi Y., Fontanarosa D., Crawford R., Pandey A.K. One step surgical scene restoration for robot assisted minimally invasive surgery. *Sci Rep*. 2023 22;13(1):3127. DOI: 10.1038/s41598-022-26647-4.
79. Wang F., Sun X., Li J. Surgical smoke removal via residual Swin transformer network. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2023;18(8):1417-1427. DOI: 10.1007/s11548-023-02835-z.
80. Goldenberg M.G., Jung J., Grantcharov T.P. Using Data to Enhance Performance and Improve Quality and Safety in Surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(10):972-973. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.2888.
81. Al-Tkhayneh K.M., Alghazo E.M., Tahat D. The Advantages and Disadvantages of Using Artificial Intelligence in Education. *Journal of Educational and Social Research*. 2023;13(4).DOI: 10.36941/jesr-2023-0094.
82. Briganti G., Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med (Lausanne)*. 2020;5;7:27. DOI: 10.3389/fmed.2020.00027.
83. Amin A., Cardoso S.A., Suyambu J., Abdus Saboor H., Cardoso R.P., Husnain A., Isaac N.V., Backing H., Mehmood D., et al. Future of Artificial Intelligence in Surgery: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;4;16(1):e51631. DOI: 10.7759/cureus.51631.
84. Aminu M.B., Ameh E.A., Mai A. Computer technology and the surgeon: what the resident needs to know Niger *J Med* 2006;15(2):119-123. DOI: 10.4314/njm.v15i2.37093.
85. Morris M.X., Fiocco D., Caneva T., Yiapanis P., Orgill D.P. Current and future applications of artificial intelligence in surgery: implications for clinical practice and research. *Front Surg*. 2024;11:1393898. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1393898.

Поступила в редакцию 11.09.2025

Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Судаков Д.В., Тихонова П.А., Шеховцова В.Б., Гаршина А.Д. Искусственный интеллект в диагностике и лечении хирургических заболеваний (обзор литературы). *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):30–41. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/04. EDN: GNERUJ.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SURGICAL DISEASES (LITERATURE REVIEW)

© Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Sudakov D.V., Tikhonova P.A., Shekhovtsova V.B., Garshina A.D.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (N.N. Burdenko VSMU)

10, Studencheskaya Str., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russian Federation

All over the world, artificial intelligence is becoming increasingly widespread in clinical medicine, which contributes to improving diagnosis, treatment and prevention, as well as reducing morbidity and mortality. In surgery, the development and implementation of artificial intelligence is slower than in other areas of modern medicine.

Objective – to study the historical aspects of the development of artificial intelligence and modern directions of its application in the diagnosis and treatment of surgical diseases.

Materials and methods. The analysis of literary data was carried out in the search engines Pubmed, Google Scholar, Scopus with a depth of coverage of publications of 10 years.

Results. This article presents the latest data on the use of artificial intelligence for making diagnoses, analyzing and subsequently interpreting the results of examinations, the operation of robotic systems, planning and determining the tactics of surgical intervention. The advantages, disadvantages and modern challenges of using artificial intelligence technologies in medicine are considered.

Conclusion. Despite the fact that currently the introduction of artificial intelligence into medicine and, in particular, into surgery is facing a number of specific problems and difficulties, it can be assumed that in the coming years artificial intelligence will become one of the components of an integrated approach to patient treatment. At the same time, it is important that surgeons understand the basic principles of artificial intelligence and participate in their development. **Keywords:** artificial intelligence, artificial neural networks, machine learning, surgical diseases, digital networks, model, information, efficiency, patient.

Keywords: artificial intelligence; artificial neural networks; machine learning; surgical diseases; digital networks; model; information; efficiency; patient.

Barannikov Sergey V. – Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Urgent and Faculty Surgery, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2620-9836. E-mail: svbarannikov@rambler.ru (corresponding author).

Cherednikov Evgeniy F. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urgent and Faculty Surgery, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2048-6303. E-mail: facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru

Sudakov Dmitry V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4911-1265. E-mail: sdvvrn@yandex.ru

Tikhonova Polina A. – student, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0307-5887. E-mail: polinka.7.2003@yandex.ru

Shekhovtsova Victoria B. – student, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4192-5515. E-mail: wika21713@gmail.com

Garshina Anastasia D. – student, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0004-9331-016X. E-mail: shelehova.nastia@yandex.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

Barannikov S.V. – development of the research concept and design, collection of material, analysis of the data obtained, text preparation, editing; Cherednikov E.F. – editing, final approval for publication of the manuscript; Sudakov D.V. – collection of material, analysis of the data obtained; Tikhonova P.A. – analysis of the data obtained, text preparation; Shekhovtsova V.B. – analysis of the received data, text preparation; Garshina A.D. – analysis of the received data, text preparation.

Received 11.09.2025

Accepted 25.10.2025

For citation: Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Sudakov D.V., Tikhonova P.A., Shekhovtsova V.B., Garshina A.D. Artificial intelligence in the diagnosis and treatment of surgical diseases (literature review). *Humans and their health*. 2025;28(4):30–41. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/04. EDN: GNERUJ .

СТРУКТУРА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Маслова Н.Н.¹, Чухонцева Е.С.²

¹ Смоленский государственный медицинский университет (СГМУ)

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

² Клиническая больница № 1 (КБ № 1)

Россия, 214006, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

Цель – анализ структуры неврологической патологии у беременных женщин Смоленской области.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт беременных, рожениц и родильниц, осмотренных неврологом по причине жалоб, характерных для неврологических расстройств, а также имеющихся неврологических заболеваний в анамнезе или дебютировавших в настоящую беременность за 2019 и 2023 гг. Годы наблюдения связаны с интересом к динамике развития неврологической заболеваемости беременных в постковидный период.

Результаты. Общее число беременных пациенток с неврологическим диагнозом – 407 в 2019 году, что составило 8,1% от всех случаев госпитализаций в Перинатальный центр, в 2023 году – 431 случай (9,3%). В исследовании показана структура неврологической патологии: дорсопатии, первичные и вторичные головные боли, моно- и полинейропатии, эпилепсия, рассеянный склероз, вестибулопатии и другие. Выявлено статистически значимое уменьшение случаев постпункционных головных болей в 2023 году по сравнению с 2019 ($p=0,032$), при этом частота мигреней увеличилась ($p=0,023$). Рассмотрены возможные причины описанных изменений. Отмечается низкая заболеваемость тромбоэмболическими осложнениями беременности и родов (менее 1% случаев), что свидетельствует о грамотной организации профилактики данных осложнений в результате тщательного акушерско-терапевтического наблюдения во время беременности и своевременного родоразрешения.

Заключение. Исследование демонстрирует структуру неврологической патологии среди беременных в регионе. Исходя из представленных данных, открываются ниши, требующие более глубоких знаний и понимания происходящих патологических процессов во время беременности.

Ключевые слова: неврология и беременность; неврологические осложнения беременности; мигрень у беременных; эпилепсия и беременность; вестибулопатия у беременных.

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

Чухонцева Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-невролог Перинатального центра КБ № 1, г. Смоленск. ORCID iD: 0000-0003-4571-2354. E-mail: chukhontsevae@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Рост числа беременных с экстрагенитальной патологией связан как с увеличением числа поздних беременностей, так и с улучшением качества диагностики, ростом заболеваемости в популяции [1, 2]. Особую группу среди данных пациенток составляют женщины с заболеваниями нервной системы, требующие от акушеров-гинекологов, неврологов, терапевтов, нейрохирургов своевременной диагностики и правильного наблюдения за течением беременности с позиции комплексного междисциплинарного подхода. Особенности ведения данных пациенток сопряжены или со взаимоотношениями влиянием между неврологическим заболеванием и беременностью, или, напротив, с компенсацией хронической патологии [3]. Например, частичная иммуносупрессия во время беременности посредством повышения уровня кортизола и индуцированной прогестероном супрессии Т-клеток может иметь ингибиторный эффект на аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз и миастения [4]. Колебание уровней гормонов: адренкортико-

вого внимания для исключения таких новообразований, как аденома гипофиза, менингиома, гемангиобластома и шваннома. Менингиома, являясь одним из наиболее часто встречающихся внутричерепных образований, имеет большое число рецепторов к половым стероидным гормонам и экспрессирует множество факторов роста, а наличие рецепторов к эстрогенам существенно повышает ее агрессивный рост [2, 3]. В рандомизированных исследованиях было показано, что гиперкоагуляционное состояние само по себе не повышает частоту инсультов во время беременности. Однако выявлено существенное увеличение количества случаев инфарктов мозга перед родами и в послеродовом периоде, особенно при наличии сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и раннего развития атеросклероза [5]. Зачастую на фоне имеющейся патологии перед неврологом и акушером-гинекологом встает вопрос подбора лекарственной терапии с учетом соотношения польза/риск для пациентки и плода [1-3,6]. В рутинной амбулаторной практике попасть на прием к узким

специалистам можно только после осмотра терапевта, что отодвигает срок консультации невролога до 1 месяца ожидания. Нередко врачи поликлиник недостаточно осведомлены об особенностях течения неврологических заболеваний у беременных, методах диагностики, тактике ведения и лечения [6]. Наличие штатного невролога в акушерско-гинекологических стационарах, а также специализированных кабинетов невролога в женских консультациях позволяет решить вышеописанные проблемы в кратчайшие сроки.

Целью настоящего исследования стал анализ структуры экстрагенитальной неврологической патологии в условиях отделения патологии беременности и акушерского физиологического отделения Перинатального центра города Смоленска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проходило на базе Перинатального центра многопрофильного стационара Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 1» города Смоленска. Нами проведен ретроспективный анализ медицинских карт беременных, рожениц и родильниц, осмотренных неврологом по причине неврологической патологии в анамнезе или наличия жалоб, характерных для неврологического расстройства за 2019 и 2023 годы. В основе систематизации неврологической патологии лежала Международная классификация болезней 10-го пересмотра. При анализе медицинских карт учитывались следующие показатели: возраст наступления беременности, дебют заболевания, окончательный выставленный неврологический диагноз.

Полученные данные по исследуемым признакам заносились в базу данных в Microsoft Excel (Office 2016). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica, версия 6.0. с использованием методов Манн-Уитни и χ^2 (χ^2) ($p \leq 0,05$) для сравнительного анализа различия частоты признаков в 2019 и 2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Число беременных, рожениц и родильниц, осмотренных неврологом в 2019 г., составило 407 случаев – 8,1% от всех случаев поступлений в отделение патологии беременности и акушерское физиологическое отделение; в 2023 году – 431 случай (9,3%). Возраст пациенток от 18 до 45 лет, средний возраст составил $29,7 \pm 3,4$ года.

Полученные нами данные показывают, что подавляющее большинство в структуре невро-

логической патологии занимают дорсопатии – 139 человек (34,2%) в 2019 году и 128 (29,7%) в 2023 г., а также головные боли – 66 случаев (13,8%) в 2019 году, 64 случая (14,8%) в 2023 году (табл.).

Стоит отметить, что ряд отечественных авторов в своих исследованиях также отмечают патологию опорно-двигательного аппарата как наиболее частую у беременных женщин [1, 6]. Это связано, в первую очередь, с повышением массы тела, переносом центра силы тяжести вперед, изменениями хрящевой, мышечной тканей под действием гормона релаксина [7, 8]. Беременность является провоцирующим фактором дебюта вертеброгенных болевых синдромов, обусловленных уже имеющимися дегенеративными изменениями в позвоночнике. Трудность в лечении таких пациенток состоит в том, что большинство эффективных препаратов, а также мануальных методик и физиопроцедур, противопоказаны во время беременности или не прошли клинические исследования их влияния на беременность и плод.

В 2019 году с миофасциальными болевыми синдромами шейного отдела позвоночника выявлено 46 случаев (33,1%), грудного отдела – 4 (2,9%), пояснично-крестцового отдела позвоночника – 89 (64%). Из них с радикулопатией – 19 человек (13,6%), у 10 человек острая радикулопатия дебютировала на фоне беременности. В 2023 году: 39 (30,5%), 3 (2,34%) и 86 (67,2%) случаев соответственно вышеописанной локализации, из них с радикулопатией – 14 человек (8,5%), у 12 человек радикулопатия дебютировала на фоне настоящей беременности. Общеизвестно, что люмбагии, люмбоишиалгии и радикулопатии обычно обостряются во II и III триместрах и сочетаются с нагрузочной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения и симфизопатией беременной [6, 8]. Дифференциальная диагностика проводилась, в первую очередь, с гестационным пиелонефритом, гидронефрозом и тромбозом вен нижних конечностей. Частота встречаемости различных видов дорсопатий в 2019 и 2023 годах значимо не отличалась ($p=0,166$).

Первичная головная боль у беременных занимает лидирующие позиции по сравнению со вторичной. Так, в 2019 году диагноз «головная боль напряжения» имели 30 пациенток (7,4%), в 2023 – 37 (8,6%); «мигрень» в 2019 году – 9 человек (2,2%), в 2023 – 20 (4,6%). Частота встречаемости пациенток с мигренью в 2023 году значимо выше, чем в 2019 году ($p=0,023$). Цефалгологии в научных публикациях связывают увеличение частоты встречаемости и тяжести мигреней во время и после пандемии Covid-19 [9, 10] с рядом причин, в том числе с высокой экспрессией рецепторов ACE2 в эндотелии капилляров в постковидном синдроме.

Структура неврологической патологии у беременных женщин и родильниц Перинатального центра г. Смоленска

Structure of neurological pathology in pregnant women and women in labor at the Perinatal Center in Smolensk

Заболевание Disease	Количество случаев, n (%) Number of cases, n (%)	
	2019 г.	2023 г.
Дорсопатия Back pain	139 (34.2)	128 (29.7)
Первичная головная боль Primary headache	39 (9.6)	57 (13.2)
Вторичная головная боль Secondary headache	17 (4.2)	7 (1.6)
Черепно-мозговая травма в анамнезе History of traumatic brain injury	43 (10.6)	50 (11.6)
Моно- и полинейропатия Mono- and polyneuropathy	32 (7.8)	28 (6.5)
Эпилепсия Epilepsy	28 (6.8)	28 (6.5)
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	6 (1.5)	4 (0.9)
Вестибулопатия Vestibulopathy	7 (1.7)	12 (2.8)
Пре- и синкопальное состояние Pre- and syncopal state	36 (8.9)	40 (9.3)
Пограничное психическое расстройство Borderline mental disorder	37 (9.1)	46 (10.7)
Другие заболевания Other diseases	23 (5.6)	31 (7.2)

Последнее указывает на поражение сосудов: белок-шип SARS-CoV-2 взаимодействует с ACE2 в эндотелии капилляров и нарушает гематоэнцефалический барьер [11]. На этом фоне активация тройничного нерва приводит к высвобождению вызывающих боль нейромедиаторов, таких как субстанция P и пептид, родственные гену кальцитонина (CGRP). Таким образом, повреждение эндотелия, вероятно, являлось дополнительным провокатором мигрени [9, 10, 12], обычно урежающейся в течение беременности. Кроме того, увеличение частоты мигреней может быть связано с улучшением диагностических возможностей региона, ввиду появления узкоспециализированных неврологов-цефалологов.

Дебют мигрени на фоне беременности в 2019 году диагностирован у 6 пациенток, в 2024 году – у 8. Обострение и дебют головной боли напряжения и мигрени чаще всего наступают на сроке до 20 недель беременности в результате изменившегося гормонального фона, вегетативной дисфункции, метаболических нарушений, увеличения психоэмоциональной нагрузки на фоне беременности [12]. Мигрень с затянувшейся аурой длительностью более

30 минут, со склонностью к статусному течению требовала проведения дифференциальной диагностики с острым нарушением мозгового кровообращения. Во всех сомнительных случаях выполнялась МРТ головного мозга.

Особого внимания заслуживают вторичные головные боли, в частности постпункционные. Их частота значительно снизилась с 2019 по 2023 год с 10 (2,5%) до 2 (0,5%) случаев за год ($p=0,032$), что может свидетельствовать об улучшении техники проведения спинномозговой и эпидуральной анестезий с момента открытия Перинатального центра в 2018 году. Вторичный цефалгический синдром отмечался единично (7 случаев – 1,7% в 2019 году и 5 – 1,2% в 2023 году) на фоне приема лекарственных препаратов – дидрогестерон, прогестерон, нифедипин и как общемозговой симптом при острых респираторных вирусных заболеваниях, преэклампсии.

Число беременных и родильниц, осмотренных неврологом по причине генерализованных и парциальных судорог в анамнезе, в 2019 и в 2023 году по 28 случаев, что составило 6,9% от всей неврологической патологии у пациенток в 2023 году и 6,5% в 2019. Распределение по типу приступов в 2019 году составило: 53,6% ($n=15$) –

генерализованная эпилепсия, 21,4% (n=6) – фокальная, 17,8% (n=5) – единичные приступы в анамнезе и у 1 пациентки (3,6%) повторные тонико-клонические судороги на фоне массивного кровотечения в послеродовом периоде; в 2023 году – 53,6% (n=15) генерализованная эпилепсия, 25,0% (n=7) – фокальная, 14,3% (n=4) – единичные приступы в анамнезе, 7,1% (n=2) – случайно выявленная эпилепсия и судорожная готовность на электроэнцефалограмме. За исследуемый период случаев эпилептических статусов и эпилепсий не зарегистрировано. Статистически значимых различий по частоте встречаемости в 2019 и 2023 годах генерализованных, фокальных, единичных приступов в анамнезе выявлено не было (p=0,001; p=0,002; p=0,001 соответственно).

Без статистически значимой разницы по частоте в 2019 и 2023 годах пациентки обращались за помощью в перинатальный центр и были госпитализированы в отделение патологии беременности после обмороков и предобморочных состояний: 8,9% (n=36) и 9,3% (n=40) соответственно (p=0,001). Подобные жалобы возникли у пациенток впервые на фоне настоящей беременности в 6,9% (n=28) случаев в 2019 году и в 7,7% (n=33) случаев в 2023 году. Пациенткам помимо стандартных диагностических процедур выполнялись ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, в ряде случаев электроэнцефалограмма. Причинами пре- и синкопальных состояний были: гипотония, неправильное положение пациенток во время сна (лежа на спине), гипогликемия, анемия, инсомния, переутомление. В 100% случаев не было выявлено кардиологической патологии или эпилепсии.

Нередкими жалобами неврологического характера на фоне беременности являлись боль, жжение и чувство онемения в конечностях, преимущественно верхних. П.Н. Власов и соавт. отмечают моно- и полинейропатии до 17,3% случаев как осложнения сахарного диабета, в том числе гестационного, в акушерском стационаре Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии [1]. Е.В. Беляева и соавт., по данным «Красноярского межрайонного родильного дома № 4», приводят цифры мононейропатий (нейропатия срединного, лучевого, локтевого, лицевого нервов) с основным диагнозом – синдром запястного канала с одной или обеих сторон в 5,4%. При этом авторами не отмечались случаи полинейропатий [6]. Нами в 2019 году выявлено 7,8% (n=32) случаев нейропатий. В их структуре встречались: 0,5% (n=2) полинейропатий на фоне сахарного диабета первого и второго типов, 4,8% (n=20) дистальных полинейропатий верхних конечностей и 2,2% (n=9) моно-

нейропатий (лучевого и срединного нервов), 0,3% (n=1) – паралич Белла, возникших на фоне настоящей беременности. В 2023 году выявлено 6,5% (n=28) случаев нейропатий, в их структуре встречались: 0,7% (n=3) полинейропатий на фоне сахарного диабета первого и второго типов, 3,9% (n=17) дистальных полинейропатий верхних конечностей и 1,9% (n=8) мононейропатий (лучевого и срединного нервов), возникших на фоне настоящей беременности. Статистически значимых различий между частотой перечисленных синдромов по годам выявлено не было (p=0,003).

Высокий уровень развития компрессионно-ишемических невропатий периферических нервов во время беременности объясняется рядом факторов: задержкой жидкости вследствие гиперпродукции альдостерона, увеличением объема соединительной ткани в области сухожильных влагалищ; возможного гиповитаминоза витаминов D, A и группы B [2, 6]. Дополнительными повреждающими факторами могут служить сосудистые нарушения в патогенезе преэклампсии. На наш взгляд, представляет интерес дальнейшее детальное изучение данной проблемы в структуре эндотелиальной дисфункции с поиском дополнительных факторов риска и возможных методов коррекции нейропатий в период беременности, существенно ухудшающих качество жизни пациенток.

Жалобы на головокружение регистрировались в 8,8% (n=36) случаев в 2019 году и 9,3% (n=40) в 2023 году. Причиной системного головокружения являлись доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень, транзиторная ишемическая атака, вестибулярный нейронит в 1,7% (n=7) случаев в 2019 году и в 2,8% (n=12) случаев в 2023 году. В остальных случаях несистемное головокружение возникало на фоне тревожного расстройства в форме персистирующего позиционного перцептивного головокружения, анемии, гипогликемии, иных метаболических нарушений. В отечественной литературе нами не найдено каких-либо исследований, связанных с вестибулопатией и методами ее терапии у беременных. На сайте Pubmed имеются единичные статьи по данной теме. Так, испанские коллеги в 2022 году приводят литературный обзор, в котором отмечают, что на фоне беременности чаще, чем в популяции женщин детородного возраста, встречаются болезнь Меньера, вестибулярная мигрень и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Данные эпидемиологические находки со специфическими изменениями слуха и проприоцепции при физикальном обследовании они связывают с гормональными перестройками и изменениями свойств эндолимфы. Отмечают необходимость дальнейших исследований для

понимания клинической и патологической связи аудиовестибулярных симптомов во время беременности [13].

В структуре консультаций невролога немалую долю – 9,1% (n=37) случаев в 2019 году и 10,7% (n=46) случаев в 2023 году занимали пограничные психические расстройства: тревожное расстройство, панические атаки, соматоформное и истерическое расстройства, нарушения сна, которые в ряде случаев требовали консультации психиатра и назначения специфической терапии.

В единичных случаях встречалась и такая патология, как микроаденомы гипофиза, опухоли головного мозга, аневризмы сосудов головного мозга, нейрофиброматоз 1 типа, миастения, умственная отсталость, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, резидуально-органические поражения ЦНС как последствия инфекционных поражений головного мозга, травм, церебрального паралича, состояний после оперативного удаления опухолей головного мозга.

Острые неврологические тромбоэмболические осложнения беременности и родов наблюдались в менее 1% случаев (n=3 в 2019 году и n=2 в 2023) в форме транзиторных ишемических атак, что свидетельствует о грамотной организации профилактики данных осложнений в результате планомерной подготовки каждой пациентки и тщательного акушерско-терапевтического наблюдения во время беременности и своевременного родоразрешения [14].

Анализ полученных данных указывает на тенденцию поздних беременностей и разнообразие неврологической патологии при них. Необходимость работы штатного невролога в акушерско-гинекологических стационарах 3 уровня не подлежит сомнению. Представленное описательное исследование открывает ниши, требующие более глубоких знаний и понимания механизмов возможных патофизиологических процессов во время беременности.

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

Маслова Н.Н. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Чухонцева Е.С. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста.

1. Власов П.Н., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н., Лубнин А.Ю. *Неврологическая патология и беременность*. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ. 2023. 216 с. [Vlasov P.N., Petrukhin V.A., Akhvlediani K.N., Lubnin A.Yu. *Neurological pathology and pregnancy*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. 2023. 216 p. (in Russ.)]
2. Якунина А.В., Романова Т.В., Хивинцева Е.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов. *Практическая медицина*. 2012;2(57):145-148 [Yakunina A.V., Romanova T.V., Khivintseva E.V. The influence of extragenital neurological pathology on the management of pregnancy and childbirth. *Practical Medicine*. 2012;2(57):145-148 (in Russ.)]. EDN: OWONQP.
3. Delfuett W.T., Fetzer D.T. Imaging of neurologic conditions during pregnancy and the perinatal period. *Neurol. Clin*. 2012;30(3):791-822. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.06.003.
4. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Ингибиторные молекулы как регуляторы иммунной толерантности при беременности. *Иммунология*. 2023;44(4):491-499 [Khonina N.A., Pasman N.M., Chernykh E.R. Inhibitory molecules as regulators of immune tolerance during pregnancy. *Immunologiya*. 2023;44(4):491-499 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-491-499. EDN: VEWAPQ.
5. Баяндурян Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В., Шкода А.С., Бицадзе В.О. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):217-226 [Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Shkoda A.S., Bitsadze V.O. Etiopathogenetic risk factors for stroke development in pregnant women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):217-226 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226. EDN: SEEKZY.
6. Беляева Е.В., Лапшина Л.В., Шапошникова М.В. Опыт ведения беременных с патологией нервной системы в условиях дневного стационара консультативно-диагностического отделения. *Лечащий врач*. 2019;(3):56-59 [Belyaeva E.V., Lapshina L.V., Shaposhnikova M.V. Experience of managing pregnant women with nervous system pathology in a day hospital of the consultative and diagnostic department. *Lechaschi vrach*. 2019;(3):56-59 (in Russ.)]. EDN: YZFYUH.
7. Schroder G., Kundt G., Otte M., Wendig D., Schober H.C. Impact of pregnancy on back pain and body posture in women. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(4):1199-1207. DOI:10.1589/jpts.28.1199.
8. Ardaillon H., Laviv Y., Arle J.E., Kasper E.M. Lumbal disk herniation during pregnancy: a review on general management and timing of surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(7):1361-1370. DOI: 10.1007/s00701-017-3098-z.
9. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading de-

- pression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154:44-53. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
10. Togha M., Hashemi S.M., Yamani N., Martami F., Salami Z. Review on Headaches Due to COVID-19 Infection. *Front. Neurol.* 2022;13:942956. DOI: 10.3389/fneur.2022.942956.
11. Abboud H., Abboud F.Z., Kharbouch H., Arkha Y., El Abbadi N., El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-CoV-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
12. Табеева Г.Р. *Головная боль: руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018:296с [Tabeeva G.R. *Headache: a guide for doctors*. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media. 2018: 296 p. (in Russ.)]
13. Serna-Hoyos L.C., Herrón Arango A.F., Ortiz-Mesa S., Vieira-Rios S.M., Arbelaez-Lelion D., Vanegas-Munera J.M., Castillo-Bustamante M. Vertigo in Pregnancy: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5):e25386. DOI: 10.7759/cureus.25386.
14. Медведев С.Е., Волкова В.Н., Волков Н.Н., Чухловина М.Л. Особенности церебральной патологии у беременных: результаты ретроспективного одномоментного исследования. *Фарматека*. 2018;6(359):43-48 [Medvedev S.E., Volkova V.N., Volkov N.N., Chukhlovina M.L. Features of cerebral pathology in pregnant women: results of a retrospective cross-sectional study. *Pharmateka*. 2018;6(359):43-48 (in Russ.)]. EDN: XQOPWX.

Поступила в редакцию 21.12.2024
Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Маслова Н.Н., Чухонтцева Е.С. Структура неврологической патологии среди беременных женщин Смоленской области. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):42–47. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/05. EDN: GSJANT.

STRUCTURE OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY AMONG PREGNANT WOMEN IN THE SMOLENSK REGION

© Maslova N.N.¹, Chukhontseva E.S.²

¹ Smolensk State Medical University (SSMU)

28, Krupskoy Str., Smolensk, Smolensk region, 214019, Russian Federation

² Clinical Hospital No. 1 (CH No. 1)

40, Frunze Str., Smolensk, Smolensk region, 214006, Russian Federation

Objective – analysis of the structure of neurological pathology in pregnant women of the Smolensk region.

Material and methods. A retrospective analysis of the medical records of pregnant women, women in labor and maternity patients examined by a neurologist due to complaints of neurological disorders characteristic of them, as well as existing neurological diseases in the anamnesis or debuted into a real pregnancy in 2019 and 2023

Results. The total number of pregnant patients with a neurological diagnosis was 407 in 2019, which accounted for 8.1% of all hospitalizations in the Perinatal Center, in 2023 – 431 cases (9.3%). The study shows the structure of neurological pathology: dorsopathies, primary and secondary headaches, mono- and polyneuropathies, epilepsy, multiple sclerosis, vestibulopathy and others. A statistically significant decrease in the incidence of post-puncture headaches in 2023 compared to 2019 ($p = 0.032$) was revealed, while the incidence of migraines increased ($p = 0.023$). Possible causes of the described changes are considered. There is a low incidence of thromboembolic complications of pregnancy and childbirth (less than 1% of cases), which indicates a clear organization of the prevention of these complications as a result of careful obstetric and therapeutic monitoring during pregnancy and timely delivery.

Conclusion. The study demonstrates the structure of neurological pathology among pregnant women in the Smolensk region. Based on the presented data, niches are opened that require deeper knowledge and understanding of the pathological processes occurring during pregnancy.

Keywords: neurology and pregnancy; neurological complications of pregnancy; migraine in pregnant women; epilepsy and pregnancy; vestibulopathy in pregnant women.

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

Chukhontseva Ekaterina S. – Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Perinatal Center, Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4571-2354. E-mail: chukhontsevae@mail.ru (corresponding author)

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

Maslova N.N. – concept and design of the study, approval of the final version of the article; Chukhontseva E.S. – concept and design of the study, conducting research, collection and statistical analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, writing text.

Received 21.12.2024

Accepted 25.12.2025

For citation: Maslova N.N., Chukhontseva E.S. Structure of neurological pathology among pregnant women in the Smolensk region. *Humans and their health*. 2025;28(4):42–47. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/04. EDN: GSJANT.

УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА У ЛИЦ С РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© Тятенкова Н.Н., Брагина А.М., Аминова О.С.

Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова (ЯрГУ)

Россия, 150057, Ярославская область, г. Ярославль, проезд Матросова, д. 9

Цель – изучить ассоциации общего холестерина крови с индексом массы тела и окружностью талии у лиц в возрасте 20-75 лет.

Материал и методы. Обследовано 442 мужчины и 608 женщин в возрасте 20-75 лет. Измеряли длину тела, массу тела, окружность талии и окружность бедер. Рассчитывались антропометрические индексы: отношение талии к окружности бедер, отношение талии к длине тела и индекс массы тела. Уровень общего холестерина в крови натощак определяли с помощью экспресс-анализатора SD LipidoCare.

Результаты. Медианные значения общего холестерина составили у мужчин – 4,6 [3,8; 5,4] ммоль/л, у женщин – 5,0 [4,2; 5,8] ммоль/л, различия статистически значимы ($p=0,0002$). Избыточная масса тела и ожирение, определяемые по величине индекса массы тела, встречались у 58,8% мужчин и 55,4% женщин, при оценке по величине окружности талии – 42,8% и 51,3% соответственно. Увеличение массы тела сопровождалось повышением уровня общего холестерина в плазме крови в обеих половых группах. Статистически значимые различия в уровне общего холестерина у лиц с избыточной массой тела и ожирением отсутствовали. Шансы развития гиперхолестеринемии выше в случае наличия абдоминального ожирения, по сравнению с избыточной массой тела и ожирением, оцененным по индексу массы тела.

Заключение. Наиболее значимыми прогностическими предикторами гиперхолестеринемии является индекс отношения окружности талии к длине тела и повышенные значения окружности талии.

Ключевые слова: общий холестерин; гиперхолестеринемия; масса тела; абдоминальное ожирение.

Тятенкова Наталия Николаевна – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, ЯрГУ, г. Ярославль. ORCID iD: 0000-0001-8934-9986. E-mail: tyat@bk.ru (автор, ответственный за переписку).

Брагина Александра Михайловна – аспирант кафедры физиологии человека и животных, ЯрГУ, г. Ярославль. ORCID iD: 0000-0002-9833-7829. E-mail: KrupSasha18@gmail.com

Аминова Ольга Сергеевна – канд. биол. наук, ст. преподаватель кафедры физиологии человека и животных, ЯрГУ, г. Ярославль. ORCID iD: 0000-0002-6577-6278. E-mail: o.s.aminova@ya.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной преждевременной смертности населения не только в России [1], но и во всем мире [2, 3]. Гиперхолестеринемия относят к одному из главных факторов риска этих заболеваний [4]. Имеются данные о высокой распространенности дислипидемий не только среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и в общей популяции [5].

Распространенность гиперхолестеринемии в РФ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ [6], составила 58,4%. В развитие дислипидемий, включая гиперхолестеринемия, вносят вклад как наследственные, так и средовые факторы. Согласно данным литературы, уровень липидов в крови зависит от возраста, пола [7, 8], этнической принадлежности [9], питания [10, 11], физической активности [12] и др.

В последнее время все чаще поднимается вопрос об ассоциации между содержанием холестерина в крови и антропометрическими показателями [13, 14]. Учитывая высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения, вопрос о связи содержания липидов крови и массы тела остается актуальным.

Цель исследования: изучить ассоциации общего холестерина крови с индексом массы тела и окружностью талии у лиц в возрасте 20-75 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование проводилось на базе ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ-МЦ «Здоровое долголетие». Выборка формировалась из лиц, обратившихся в центр здоровья с целью прохождения профилактического осмотра. Наличие хронических заболеваний оценивали анкетно-опросным методом. Анализ анкет показал наличие хронических сердечно-сосудистых заболеваний у 23,6% респондентов. В дальнейшем обследование проводили по единому протоколу, без учета имеющих у пациентов заболеваний. Все участники дали письменное информированное согласие на исследование.

Критерии включения: возраст (20-75 лет), наличие информированного согласия. Критерии исключения: возраст менее 20 и более 75 лет, отсутствие письменного информированного согласия на исследование и отказ от сдачи анализов для определения уровня общего холесте-

на. В результате выборка была сформирована из 1050 человек (442 мужчин, 608 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет.

Выполнено одномоментное неконтролируемое нерандомизированное исследование. У всех пациентов было проведено измерение антропометрических показателей – длины тела (ДТ), массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Рассчитывали антропометрические индексы: индекс отношения окружности талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ), индекс отношения окружности талии к длине тела (ОТ/ДТ), индекс массы тела (ИМТ). Индекс массы тела рассчитывали по формуле $ИМТ = МТ (кг) / ДТ^2 (м^2)$. Для оценки массы тела в зависимости от значения ИМТ использовали следующие критерии: до 18,5 – дефицит МТ, 18,5-24,9 – нормальная МТ, 25-29,9 – избыточная МТ, свыше 30 – ожирение разной степени. Выделены пороговые значения ОТ для избыточной массы тела (для мужчин ≥ 94 см, для женщин ≥ 80 см) и ожирения (для мужчин ≥ 102 см, для женщин ≥ 88 см).

Уровень общего холестерина (ОХС) натощак в крови определяли с помощью экспресс-анализатора SD LipidoCare. Уровень ОХС менее 3,0 ммоль/л оценивался как низкий, 3,0-5,0 ммоль/л – оптимальный, 5,1-5,9 ммоль/л – повышенный, от 6 ммоль/л и выше – высокий.

Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, электронных таблиц Microsoft Excel. Проверку результатов на соответствие закону нормального распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных расстояний [Q1; Q3]. Проверку статистической значимости различий проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона (при $p < 0,05$). При сравнении групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимый уровень различий регистрировали при $p < 0,05$. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (при $p < 0,05$). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных величин использовали показатели отношения шансов (OR) и этиологическую долю относительного риска (EF).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка массы тела, основанная на расчете ИМТ, показала, что дефицит массы тела отмечен у 1,8% мужчин и 4,6% женщин. Нормальная масса

тела зарегистрирована у 39,4% мужчин и 40,0% женщин. Избыточная масса и ожирение встречались значительно чаще: у 36,9% и 21,9% у мужчин, у 26,0% и 29,4% женщин соответственно.

Медианные значения ОХС без учета массы тела составили у мужчин – 4,6 [3,8; 5,4] ммоль/л, у женщин – 5,0 [4,2; 5,8] ммоль/л, различия статистически значимы ($p = 0,0002$). Данные по содержанию в крови ОХС в зависимости от величины ИМТ представлены в таблице 1. У мужчин медианные значения ОХС независимо от массы тела во всех выделенных группах соответствовали оптимальному уровню. У женщин оптимальные значения отмечены только в группе с нормальной массой тела, в группах с повышенной массой тела и ожирением уровень ОХС оценивался как повышенный. Сравнение уровня холестерина в группах в зависимости от величины ИМТ показало, что статистически значимые различия отмечены между группами с нормальной массой тела и избыточной МТ/ожирением. Различия в уровне холестерина между группами с избыточной массой тела и ожирением отсутствовали как среди мужчин, так и среди женщин. Следует отметить, что у женщин с дефицитом массы тела медианные значения ОХС находились в пределах оптимальных значений, но были статистически значимо выше таковых у лиц с нормальной массой тела.

При оценке частоты встречаемости различного уровня ОХС в зависимости от массы тела выявлено, что по мере увеличения МТ снижалась доля лиц с оптимальными значениями ОХС, различия между группами статистически значимы (мужчины: $\chi^2 = 45,770$, Df=9, $p < 0,01$; женщины: $\chi^2 = 88,366$, Df=9, $p < 0,01$). У мужчин с дефицитом массы тела повышенный и высокий уровень холестерина не выявлен, среди женщин таковых всего 7,2% и 3,6% соответственно, при этом по мере увеличения МТ доля таких пациентов увеличивалась в обеих половых группах (рис. 1). Среди лиц с ожирением случаи регистрации низких значений ОХС единичны.

Повышенный и высокий уровень ОХС в группе мужчин с избыточной массой тела и ожирением отмечался в 97 случаях (37,9%), при нормальной массе тела – в 31 случае (20,7%). Различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$). Шансы развития гиперхолестеринемии при наличии ожирения и избыточной массы тела выше в 2,3 раза, чем при нормальной МТ (95% ДИ: 1,47-3,74). Удельный вес мужчин с гиперхолестеринемией среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составил 57,3%.

Повышенный и высокий уровень ОХС среди женщин с избыточной массой тела и ожирением выявлен в 198 случаях (59,3%), при нормальной

Общий холестерин у лиц с разной массой тела, Ме [Q1; Q3]

Total cholesterol in people with different body weight, Me [Q1; Q3]

№	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Масса тела Body weight	Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	
			Мужчины Men	Женщины Women
1	<18.5	дефицит deficiency	3.6 [3.1; 4.4]	4.7 [3.9; 5.5]
2	18.5-24.9	нормальная normal	4.1 [3.4; 4.8]	4.5 [3.7; 5.2]
3	25-29.9	избыточная overweight	4.8 [4.1; 5.5]	5.4 [4.5; 6.2]
4	> 30.0	ожирение obesity	4.8 [4.3; 5.6]	5.4 [4.7; 6.2]

Мужчины: P₁₋₂=0.105. P₂₋₃=**0.0000**. P₃₋₄=0.633. P₂₋₄= **0.003**. P₁₋₄= **0.0003**
Men
Женщины: P₁₋₂=**0.0256**. P₂₋₃=**0.0000**. P₃₋₄=0.564. P₂₋₄=**0.0000**. P₁₋₄= **0.0000**
Women

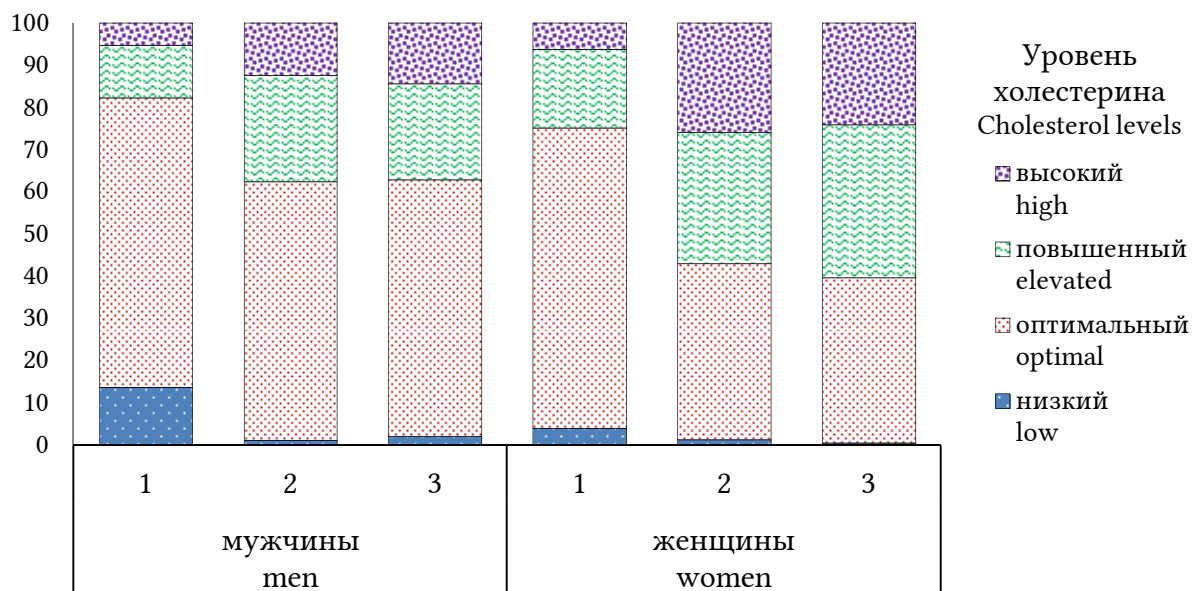


Рис. 1. Частота встречаемости различного уровня общего холестерина у лиц с разной массой тела (доля обследованных, %).

Fig. 1. The frequency of people with different levels of total cholesterol, based on their body weight (the proportion of surveyed, %).

Примечание: здесь и далее: 1 – нормальная масса тела, 2 – избыточная масса тела, 3 – ожирение.

Note: here and further: 1 – normal body weight, 2 – overweight, 3 – obesity.

массе тела – в 60 случаях (25,8%). Различия статистически значимы ($p < 0,001$). Шансы развития гиперхолестеринемии при наличии ожирения и избыточной массы тела выше в 4,2 раза (95% ДИ: 2,91-6,05). Удельный вес женщин с гиперхолестеринемией среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составил 76,2%.

Индекс массы тела не учитывает долю веса, связанную с увеличением мышечной массы, или распределением абдоминального жира в организме [14]. Следовательно, люди с одинаковым ИМТ могут значительно различаться по массе абдоминального жира. Для выявления абдоминального ожирения проводили оценку массы тела по величине окружности талии. Повышен-

ные значения ОТ или индекс ОТ/ОБ считаются простыми и недорогими измерениями, позволяющими оценить распределение абдоминального жира [15].

Согласно полученным результатам, абдоминальное ожирение отмечено у лиц с избыточной массой тела (24,2% мужчин, 14,3% женщин) и ожирением (18,6% мужчин, 37% женщин). Значения ОХС статистически значимо различались между группами с нормальной массой тела и избыточной МТ/ожирением в обеих половых группах. Различия между группами с избыточной массой тела и ожирением статистически значимы только среди женщин (табл. 2).

Данные по частоте встречаемости различного уровня ОХС у лиц в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения представлены на рисунке 2. Оптимальный уровень ОХС в группах без абдоминального ожирения встречался статистически чаще (мужчины: $\chi^2=41.473$, $Df=6$, $p<0,01$; женщины: $\chi^2=99.398$, $Df=6$, $p<0,01$). Повышенный и высокий уровень ОХС среди мужчин с выраженным абдоминальным ожирением отмечен в 36,6% случаев, в то время как среди женщин таковых почти в 2 раза больше – 65,2%.

Таблица 2

Table 2

Общий холестерин в зависимости от наличия абдоминального ожирения, Ме [Q1; Q3]

Total cholesterol depending on the presence of abdominal obesity, Me [Q1; Q3]

№	Масса тела Body mass	Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	
			Мужчины Men	Женщины Women
1	нормальная normal	нет not present	4.3 [3.5; 5.0]	4.5 [3.8; 5.2]
2	избыточная overweight	есть present	5.0 [4.2; 5.7]	4.9 [4.3; 5.9]
3	ожирение obesity	есть is present	4.8 [4.3; 5.7]	5.6 [4.9; 6.3]

Мужчины: $P_{1-2}=0.0000$. $P_{2-3}=0.607$. $P_{1-3}=0.0000$
Men
Женщины: $P_{1-2}=0.0000$. $P_{2-3}=0.0035$. $P_{1-3}=0.0000$
Women

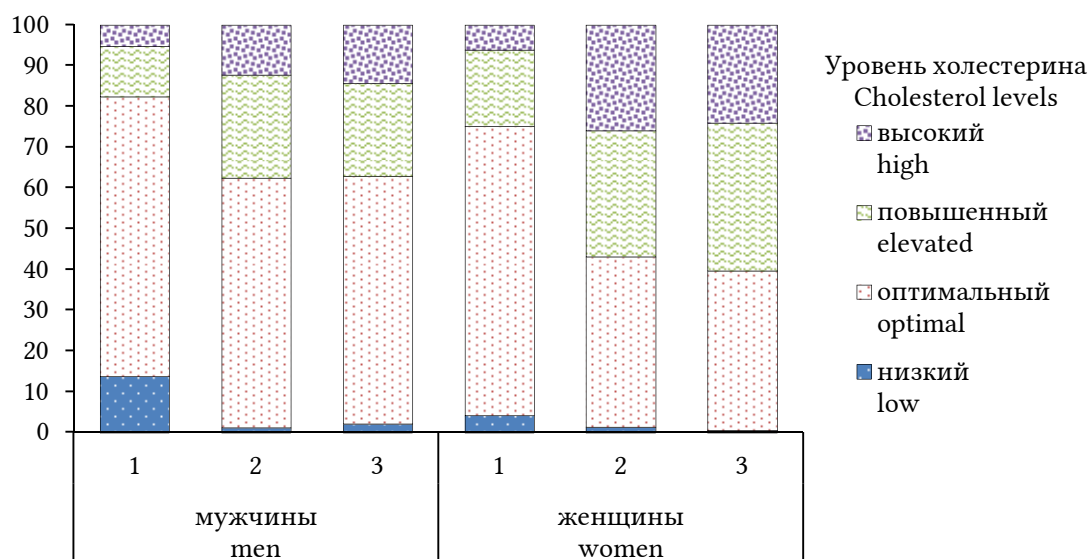


Рис. 2. Частота встречаемости различного уровня общего холестерина у лиц в зависимости от наличия абдоминального ожирения (доля обследованных, %).

Fig. 2. The frequency of people with different levels of total cholesterol in individuals depending on the presence of abdominal obesity (the proportion of surveyed, %).

Повышенный и высокий уровень ОХС в группе мужчин с абдоминальным ожирением выявлен в 79 случаях (42,2%), при нормальной массе тела – в 49 случаях (21,8%). Различия статистически значимы ($p < 0,001$). Шансы развития гиперхолестеринемии при наличии абдоминального ожирения выше в 2,6 раза, чем при нормальной массе тела (95% ДИ: 1,1-2,4). Удельный вес мужчин с гиперхолестеринемией среди лиц с абдоминальным ожирением составил 62,0%.

Среди женщин с абдоминальным ожирением повышенный и высокий уровень ОХС отмечался в 189 случаях (60,0%), при нормальной массе тела – в 72 случаях (25,5%). Различия статистически значимы ($p < 0,001$). Шансы развития гиперхолестеринемии при наличии абдоминального ожирения выше в 4,5 раза (95% ДИ: 3,18-6,42). Удельный вес женщин с гиперхолестеринемией среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составил 77,9%.

Избыточная масса тела и ожирение, определяемые по величине ИМТ, встречались у 58,8% мужчин и 55,4% женщин, при оценке массы тела по величине ОТ таковых было – 42,8% и 51,3% соответственно. У мужчин расхождения в полученных частотах, очевидно, связаны с тем, что повышенные значения ИМТ в некоторых случаях могут быть объяснены не избыточным содержанием жира, а высокой долей мышечной ткани.

В литературе дискуссионным остается вопрос, какой из антропометрических показателей и индексов является ведущим предиктором сердечно-сосудистого риска. Имеются сведения, что наиболее значимым показателем кардиометаболического риска выступает окружность

талии [16], отношение окружности талии к обхвату бедер [17] и отношение окружности талии к длине тела [18], в то же время имеются данные, что все вышеуказанные параметры являются одинаково сильными и независимыми предикторами [19, 20]. Результаты проведенного исследования показали, что более выраженная связь отмечена между уровнем общего холестерина и значениями индекса ОТ/ДТ, в меньшей степени – с окружностью талии. Обхват бедер и ИМТ относятся к наименее прогностическим показателям (табл. 3).

Таким образом, избыточное отложение жира в абдоминальной области является прогностически неблагоприятным фактором, так как часто сочетается не только с дислипидемией, что показали результаты исследования, но и, согласно данным литературы [21], с гиперинсулинемией, артериальной гипертензией.

Полученные результаты согласуются с данными литературы [22, 23], подтверждающими, что увеличение индекса массы тела сопровождается повышением уровня ОХС. Однако в этих работах особое внимание уделялось пациентам с избыточной массой тела и ожирением, так как именно эта группа ассоциируется с высоким риском развития тяжелых осложнений и повышенной смертности. Известно, что жировая ткань синтезирует большое количество адипокинов, в частности адипонектин, который оказывает многочисленные метаболические эффекты, обладает антиатерогенным и антидиабетическим действием. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением его уровень выше, чем у лиц с нормальным ИМТ [23].

Таблица 3

Table 3

Ассоциации уровня общего холестерина с антропометрическими показателями и индексами

Associations of total cholesterol levels with anthropometric indicators and indices

Показатели Indicators	Коэффициенты корреляции Correlation coefficients		
	Все All	Мужчины Men	Женщины Women
Индекс массы тела Body mass index	0.36	0.34	0.38
Окружность талии Waist circumference	0.33	0.38	0.42
Окружность бедер Hip circumference	0.31	0.27	0.33
Окружность талии/окружность бедер Waist-to-hip ratio	0.26	0.38	0.40
Окружность талии/длина тела Waist-to-height ratio	0.41	0.41	0.44

Анализ литературы показал, что данные по содержанию в плазме крови ОХС у лиц, имеющих недостаток массы тела, крайне малочисленны и затрагивают преимущественно детскую популяцию [24]. Результаты проведенного исследования выявили, что 10,8% женщин с дефицитом веса имели повышенный и высокий уровень ОХС, а медианные значения данного показателя статистически значимо выше по сравнению с обследованными, имеющими нормальную массу тела. Увеличение содержания общего холестерина в крови у лиц с недостаточной массой тела не находит пока однозначного ответа в научной литературе. Имеются сведения, что дефицит массы способствует снижению секреции адипонектина, что влечет за собой ингибирование антиатерогенного и антидиабетического действия полипептида [25].

Таким образом, увеличение массы тела сопровождалось повышением уровня общего холестерина в плазме крови в обеих половых группах. Статистически значимые различия в уровне общего холестерина у лиц с избыточной массой тела и ожирением отсутствовали. Шансы развития гиперхолестеринемии выше в случае наличия абдоминального ожирения, по сравнению с избыточной массой тела и ожирением оцененным по индексу массы тела. Наиболее значимыми прогностическими предикторами гиперхолестеринемии является индекс отношения окружности талии к длине тела и повышенные значения окружности талии.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа одобрена Локальным этическим комитетом при Ярославском государственном университете им. П.Г. Демидова (протокол № 3 от 19.03.2024.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания на НИР Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова № FENZ-2023-0004, регистрационный номер 123032100031-2.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Тятенкова Н.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка текста статьи; Брагина А.М. – сбор и анализ данных, обзор литературы; Аминова О.С. – статистический анализ, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(2):4-12 [Ivanov D.O., Orel V.I., Aleksandrovich YU.S., Pshenisnov K.V., Lomovceva R.H. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in russian federation: ways of problem solution. *Medicina i organizaciya zdra-voohraneniya*. 2019;4(2):4-12 (in Russ.)]. EDN: BQBUMG.
2. Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., Feigin V., Mensah G.A., Naghavi M., Murray C.J.L. Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality From 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-1678. DOI: 10.1161/circulationaha.114.008720.
3. Hasani W.S.R., Muhamad N.A., Hanis T.M., Maamor N.H., Chen X.W., Omar M.A., Kueh Y.C., Karim Z.A., et al. The global estimate of premature cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of age-standardized mortality rate. *BMC Public Health*. 2023; 23(1):1561-1578. DOI: 10.1186/s12889-023-16466-1.
4. Prasad K., Mishra M. Mechanism of Hypercholesterolemia-Induced Atherosclerosis. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2022;23(6):212. DOI: 10.31083/j.rcm2306212.
5. Goff D.C., Bertoni A.G., Kramer H., Bonds D., Blumental R.S., Tsai M.Y., Psaty B.M. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647-656. DOI: 10.1161/circulationaha.105.552737.
6. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомьяранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. [Metel'skaya V.A., SHal'nova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya medicina*. 2016;19(1):15-23. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23. EDN: VSEPLP.
7. Ishikawa M., Maekawa K., Saito K., Senoo Y., Urata M., Murayama M., Tajima Y., Kumagai Y., Saito Y. Plasma and serum lipidomics of healthy white adults shows characteristic profiles by subjects' gender and age. *Plos one*. 2014;9(3):e91806. DOI: 10.1371/journal.pone.0091806.
8. Holven K.B., van Lennep J.R. Sex differences in lipids: a life course approach. *Atherosclerosis*. 2023;384:117270. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117270.
9. Johnson L., Zhu J., Scott E.R., Wineinger N.E. An examination of the relationship between lipid levels and associated genetic markers across racial/Ethnic populations in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Plos one*. 2015;10(5):e0126361. DOI: 10.1371/journal.pone.0126361.
1. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина

10. Bordoni L., Petracci I., Zhao F., Min W., Pierella E., Assmann T.S., Alfredo J. M., Gabbianelli R. Nutri-genomics of Dietary Lipids. *Antioxidants*. 2021;10(994):1-30. DOI: 10.3390/an.tiox10070994.
11. Apoorva J., Virginia P., Afreen S. Abdominal obesity and health risk. *International journal of home science extension*. 2021;7(3):152-155.
12. Еликов А.В. Особенности липидного спектра у спортсменов разного уровня и специфики подготовки при различных состояниях, связанных с мышечной активностью. *Современные вопросы биомедицины*. 2024;8(1):254-261. [Elikov A.V. Lipid spectrum in athletes of different levels and training specifics at various states associated with muscle activity. *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2024;8(1):254-261. (in Russ.)]. DOI: 10.51871/2588-0500_2024_08_01_28. EDN: SJWCT.
13. Тарковская И.В., Глотов О.С., Диткина Е.Ю., Вашукова Е.С., Глогов А.С., Курилов Р.В., Пугачева И.В., Белоног О.Л. и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов метаболизма липидов с индексом массы тела, обхватом талии и параметрами липидограммы крови у женщин. *Экологическая генетика*. 2012;10(4):66-76 [Tarkovskaya I.V., Glotov O.S., Ditkina E.Yu., Vashukova E.S., Glotov A.S., Kurilov R.V., Pugacheva I.V., Belonog O.L., et al. Analysis of association of lipid metabolism genes polymorphism with bmi, waist circumference and blood lipidogram parameters in women. *Ekologicheskaya genetika*. 2012;10(4):66-76. (in Russ.)]. EDN: PWWPQT.
14. Chehrei A., Sadrnia S., Keshteli A.H., Daneshmand M.A., Rezaei J. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2007;16(2):248-253.
15. Canoy D. Coronary heart disease and body fat distribution. *Current atherosclerosis reports*. 2010;12:125-133. DOI: 10.1007/s11883-010-0092-9.
16. de Oliveira A., Cocate P.G., Hermsdorff H.H.M, Bressan J., de Silva M.F., Rodrigues J.A., Natali A.J. Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population - a cross-sectional study. *Lipids in health and Disease*. 2014;13:141. DOI:10.1186/1476-511X-13-141.
17. Xu J., Zhang L., Wu Q., Zhou Y., Jin Z., Li Z., Zhu Y. Body roundness index is a superior indicator to associate with the cardio-metabolic risk: evidence from a cross-sectional study with 17,000 Eastern-China adults. *BMC cardiovascular disorders*. 2021;21:1-12. DOI: 10.1186/s12872-021-01905-x.
18. Li W.C., Chen I.C., Chang Y.C., Loke S.S., Wang S.H., Hsiao K.Y. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *European journal of nutrition*. 2013;52:57-65. DOI: 10.1007/s00394-011-0286-0.
19. Malafaia A.B., Nassif P.A.N., Lucas R.W.D.C., Garcia R.F., Ribeiro J.G.A., de Proenca L.B., Mattos M.E., Ariede B.L. Is the waist/height ratio a better parameter than BMI in determining the cardiometabolic risk profile of obese people? *Brazilian archives of digestive surgery*. 2022;5;34(3):e1610. DOI: 10.1590/0102-672020210003e1610.
20. Christian A.H., Mochari H., Mosca L.J. Waist circumference, body mass index, and their association with cardiometabolic and global risk. *Journal of the cardiometabolic syndrome*. 2009;4(1):12-19. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00029.x.
21. Cameron A.J., Dunstan D.W., Owen N., Zimmet P.Z., Barr E.L.M., Tonkin A.M., Magliano D.J., Murray S.G., et al. Health and mortality consequences of abdominal obesity: evidence from the AusDiab study. *Medical journal of Australia*. 2009;191(4):202-208. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02753.x.
22. Велибеков Р.Т., Михайлова А.А. Характеристика липидного обмена у военнослужащих-мужчин контрактной службы. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2022;41(2):94-98 [Velibekov R.T., Mixajlova A.A. Characteristics of lipid metabolism in servicemen under contract. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2022;41(2):94-98. (in Russ.)]. EDN: BJBQNA.
23. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е., Баранова Е.И., Беркович О.А. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(3):309-313 [Belyaeva O.D. Bazhenova E.A., Berezina A.V., Bol'shakova O.O., Chubenko E.A., Garanina A.E., Baranova E.I., Berkovich O.A., et al. Characteristics of lipid metabolism in servicemen under contract. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(3):309-313 (in Russ.)]. EDN: LSPGAJ.
24. Келейникова А.В., Титова О.Н., Матинян И.А., Таран Н.Н., Зубович А.И., Строкова Т.В. Нутритивный статус детей с дефицитом массы тела. *Медицинский алфавит*. 2021;(21):51-57 [Kelejnikova A.V., Titova O.N., Matinyan I.A., Taran N.N., Zubovich A.I., Nutritional status of children with undernutrition. *Meditsinskij alfavit*. 2021;(21):51-57. (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-21-51-57. EDN: PMS-SAP.
25. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харрибдой. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(6):633-639 [Drapkina O.M., Dikur O.N. Overweight and Underweight: between Scylla and Charybdis. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(6):633-639 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 05.04.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Тятенкова Н.Н., Брагина А.М., Аминова О.С. Уровень общего холестерина у лиц с разной массой тела. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):48-55. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/06. EDN: JUCCUU.

LEVEL OF TOTAL CHOLESTEROL IN PEOPLE WITH DIFFERENT BODY WEIGHTS

© Tyatenkova N.N., Bragina A.M., Aminova O.S.

Yaroslavl State University named after P.G. Demidov (YarSU)

9, Matrosov passage, Yaroslavl, Yaroslavl region, 150057, Russian Federation

Objective – to study the associations of total blood cholesterol with body mass index and waist circumference in people aged 20-75 years.

Materials and methods. 442 men and 608 women aged 20-75 years were examined. Body length, body weight, waist circumference and hip circumference were measured. Anthropometric indices were calculated: waist-to-hip ratio, waist-to-length ratio, and body mass index. The level of total cholesterol in fasting blood was determined using an SD LipidoCare express analyzer.

Results. The median values of total cholesterol were 4.6 [3.8; 5.4] mmol/L in men and 5.0 [4.2; 5.8] mmol/L in women, with statistically significant differences ($p=0.0002$). Overweight and obesity, defined by body mass index, were found in 58.8% of men and 55.4% of women, while waist circumference was estimated at 42.8% and 51.3%, respectively. The increase in body weight was accompanied by an increase in the level of total cholesterol in blood plasma in both sex groups. There were no statistically significant differences in total cholesterol levels in overweight and obese individuals. The chances of developing hypercholesterolemia are higher in the case of abdominal obesity, compared with overweight and obesity, estimated by body mass index.

Conclusion. The most significant prognostic predictors of hypercholesterolemia are the index of the ratio of waist circumference to body length and increased values of waist circumference.

Keywords: total cholesterol; hypercholesterolemia; body weight; abdominal obesity.

Tyatenkova Nataliya N. – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Human and animal physiology, YarSU, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8934-9986. E-mail: tyat@bk.ru (corresponding author).

Bragina Aleksandra M. – Post-graduate Student at the Department of human and Animal physiology, YarSU, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9833-7829. KrupSasha18@gmail.com

Aminova Olga S. – Cand. Sci (Biol.), Senior lecturer at the Department of Human and animal physiology, YarSU, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6577-6278. E-mail: o.s.aminova@ya.ru

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

This study was approved by the Local Ethical Committee of the P.G. Demidov Yaroslavl State University (protocol No 3 of 19.03.2024).

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 work was carried out within the framework of the state assignment for the research work of the P.G. Demidov Yaroslavl State University No FENZ-2023-0004, registration number 123032100031-2.

AUTHORS CONTRIBUTION

Tyatenkova N.N. – development of the concept and design of the study, preparation of the text of the article; Bragina A.M. – data collection and analysis, literature review; Aminova O.S. – statistical analysis, technical editing.

Received 05.04.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Tyatenkova N.N., Bragina A.M., Aminova O.S. Level of total cholesterol in people with different body weights. *Humans and their health*. 2025;28(4):48–55. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/06. EDN: JUCCUU.

**ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПАРАДИГМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

© Мещерина Н.С., Степченко М.А., Харди́кова Е.М., Степченко А.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель – обобщить имеющиеся современные данные о роли факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Проведены поиск и анализ источников в базах данных Pubmed, e-library и cyberleninka по ключевым словам: «факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний», «risk factors for cardiovascular diseases», «артериальная гипертензия», «arterial hypertension», «ожирение», «obesity», «дислипидемия», «dyslipidemia», «курение», «smoking», «гиперурикемия», «hyperuricemia», «депрессия», «depression». Годы поиска – 2017-2025. В настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 87 источников: актуальных клинических исследований, отчетов, метаанализов и систематических обзоров.

Результаты. Сохраняющаяся высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний определяет тенденцию к поиску способов ее минимализации. Определено, что возможность воздействия на факторы риска способна в дальнейшем предотвратить до 80% преждевременных смертей и бремени сердечно-сосудистых заболеваний. В данном обзоре проанализированы такие факторы риска, как пол, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, повышенный индекс массы тела, эндокринные заболевания, нарушение сна, курение, ментальные заболевания и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что у лиц женского пола наиболее часто встречаются расстройства психоэмоциональной сферы, повышенный индекс массы тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, а для мужчин факторами риска чаще являются курение и низкий уровень липопротеинов низкой плотности. Развитие сердечно-сосудистой патологии находится в прямой зависимости от возраста обследуемых. Наличие артериальной гипертензии, депрессии, ожирения существенно ухудшает прогноз и влияет на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Курение вызывает изменения в сосудистой стенке, и, как следствие, атеросклероз. Курильщики имеют более высокий риск развития дислипидемии. Связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперурикемией заключается в проокислительном воздействии мочевой кислоты, развитии эндотелиальной дисфункции и локального воспаления, что, в свою очередь, способствует развитию артериосклероза и утяжелению течения уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. Изучение факторов риска требует более пристального внимания в связи с необходимостью поиска способов влияния на них для снижения показателей смертности, заболеваемости и инвалидности.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, курение, гиперурикемия, депрессия.

Мещерина Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, доцент, проректор по медицинской деятельности и развитию регионального здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: meshherinans@kursksmu.net

Степченко Марина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7105-7501. E-mail: clemenso@yandex.ru

Харди́кова Елена Михайловна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Степченко Александр Александрович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5672-9341. E-mail: stepchenkoa@kursksmu.net

Изучение предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было и остается одним из самых актуальных вопросов в медицинской практике [1]. По данным ВОЗ, заболевания сердечно-сосудистой системы во всем мире являются ведущей причиной смертности [2]. Согласно статистике, от патологии сердца и кровеносных сосудов в Российской Федерации в 2022 году умерло 831,6 тыс. человек или 566,8 на 100000 человек населения [3]. Главным условием для предотвращения преждевременной смертности в данной группе заболеваний является профилактика со своевременным изучением и выявлением модифицируемых и немодифицируе-

мых факторов риска, а также качественное лечение.

Многие исследования подтверждают, что прекращение табакокурения, отказ от употребления алкоголя, минимизация потребления соли, достаточное суточное потребление овощей и фруктов, регулярная достаточная физическая активность уменьшают риск формирования сердечно-сосудистой патологии [4-6].

В течение многих лет ученые по всему миру ведут изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и способов их предотвращения или минимизации на ранних этапах. Всемирная ассамблея здравоохранения на одном

из заседаний в 2000 году утвердила документ «Глобальная стратегия по профилактике неинфекционных заболеваний», главная идея которого состоит в выявлении основных модифицируемых факторов риска в развитии неинфекционных заболеваний, связанных с образом жизни населения. На период с 2023 по 2030 гг. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) запланирована разработка программы глобального плана действий, направленного на профилактику и борьбу с неинфекционными заболеваниями [7].

Известно, что факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний подразделяются на те, которые модификации подлежат не могут, это – пол, возраст, генетическая предрасположенность, а вот оказать воздействие на артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, избыточную массу тела/ожирение, психоэмоциональный стресс, гиподинамию, наличие вредных привычек (курение/алкоголизм), уровень мочевой кислоты, сахарный диабет, алиментарные факторы (избыточное потребление соли, употребление кофеина), раннюю менопаузу у женщин, повышенную частоту сердечных сокращений в покое (>80 ударов в минуту) возможно [8, 9].

В связи с тем, что сердечно-сосудистая патология оказывает нагрузку на систему здравоохранения во всем мире, в этом обзоре мы представили результаты исследований ученых из разных стран по изучению наиболее важных факторов риска ССЗ.

В 2022 году были представлены результаты изучения факторов риска, стратифицированных по наличию в анамнезе диагноза сердечно-сосудистой патологии и полу. Тридцать шесть тысяч респондентов исследователи поделили по половому признаку на две группы – мужчины и женщины. Каждая группа была разделена на две подгруппы – респонденты, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистую патологию (средний возраст 54 года) и не имеющие таковой (средний возраст 40 лет). В ходе исследования выяснилось, что у 4% респондентов не выявилось ни одного изменяемого фактора риска, у 16% выявили по 1 модифицируемому фактору риска, у 80% взрослого населения были выявлены два или более реформируемых факторов риска без наличия предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин наиболее распространенными составляющими являлись малоподвижный образ жизни, наличие расстройств психоэмоциональной сферы, избыточная масса тела, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, высокий уровень общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). У мужчин – курение, диета с низким содержанием рас-

тительной пищи, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10].

Представляло интерес изучение такого элемента, как возраст, который играет особую роль в возникновении сердечно-сосудистой патологии. В отчете Американской ассоциации сердца за 2019 год приведена статистика, согласно которой частота ССЗ у пациентов возрастной категории от 40 до 60 лет составила около 35-40%, от 60 до 80 лет – 75-78%, а у лиц старше 80 лет превышает 85% [11; 12].

В крупномасштабном шведском исследовании ULSAM, проводимом на протяжении 40 лет, рассматривалась взаимосвязь основных факторов риска ССЗ и возрастных рубежей (50, 60, 70, 77 и 82 года) каждого респондента. Участие принимали 2322 мужчины 1920-1924 годов рождения в возрасте 50 лет, которых первоначально обследовали в 1970-1974 гг. на предмет наличия ССЗ. Повторные исследования проводились в возрасте 60 лет (n=1836), 70 лет (n=1214), 77 лет (n=834) и в 82 года (n=525). Исследование завершили в 2013 году. В данной когорте особое внимание уделялось таким показателям, как уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови натощак, индексу массы тела (ИМТ), артериального давления (АД). Отмечалась достоверная взаимосвязь между возрастом и набором факторов риска в развитии сердечно-сосудистой патологии ($p < 0,05$).

В ходе анализа влияния факторов риска на развитие инфаркта миокарда (ИМ) с возрастом также отмечалась достоверная зависимость ($p = 0,0033$). Стоит отметить, что уровень ЛПНП достигал своего максимального значения в возрастных группах 77 лет и 82 года, а также статистически достоверно был связан с вероятностью развития ИМ ($p < 0,001$). Наблюдалось значительное влияние уровня глюкозы крови натощак в возрасте 50 лет ($p < 0,005$). Уровень ТГ сыворотки крови не оказал значимого влияния на развитие сердечно-сосудистых событий ни в одной возрастной группе [13].

Показано, что между возрастом и основными факторами риска в развитии сердечной недостаточности наблюдается значительная взаимосвязь ($p = 0,0007$). Показатель индекса массы тела (ИМТ) имел достоверное влияние на все возрастные группы и зависел от изучаемого исхода. Несмотря на то, что ИМТ увеличивался в возрастном диапазоне от 50 лет и старше, однако при перенесенном ИМ отношение рисков даже снижалось с 50 лет и не имело значения после 70 лет.

Уровень глюкозы крови натощак с возрастом снижался и в возрастной группе 82 года переставал быть значимым ($p < 0,059$) [13].

Такие результаты, скорее всего, можно объяснить следующими функциональными изменениями со стороны сердца: диастолическая и систолическая дисфункция, нарушение электрической активности сердца. С процессом старения в клетках происходит развитие окислительного стресса, провоцирующее хроническое воспаление, которое сохраняется за счет повышения активных форм кислорода. Окислительный стресс приводит к разрушению рецептора рианодина 2 типа. Данный рецептор участвует в транспортировке ионов кальция в клетке [14]. Это приводит к нарушению оттока ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, что ухудшает сократительную функцию миокарда и как следствие приводит к развитию сердечной недостаточности [15].

Отмечается, что у пожилых пациентов, имеющих повышенный индекс массы тела, часто встречается хроническое системное воспаление. Это можно объяснить тем, что жировая ткань способна секретировать TNF- α , IL-6, резистин, которые в свою очередь способны к инициации и поддержанию состояния хронического воспаления. Повышенная выработка цитокинов и постоянное хроническое воспаление через время приводит к процессу ремоделирования сердца. Данный процесс осуществляется за счет накопления коллагеновых волокон в сердечной мышце, что вызывает гипертрофию сердца и в последующем фиброз [16].

Одним из важнейших изменяемых компонентов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, является повышенный уровень АД, который остается основным независимым предиктором развития ССЗ, патологии почек и других органов-мишеней, а также преждевременной инвалидности и смертности [8]. Изменения, которые вызывает повышение АД, могут приводить к гипертрофии миокарда, атеросклерозу коронарных сосудов, заболеванию почек и другим осложнениям, поэтому своевременная диагностика, определение факторов риска, оценка поражения органов-мишеней, постановка диагноза и лечение на ранней стадии способствуют снижению развития ССЗ и их осложнений [17].

С целью определения влияния артериальной гипертензии на развитие сердечно-сосудистой патологии в Сербии было проведено проспективное одноцентровое исследование, включающее в себя 142 пациента, имеющих в анамнезе АГ с наличием высокого сердечно-сосудистого риска без предшествующей сердечно-сосудистой патологии. Наблюдение за каждым участником проводилось в течение 6 лет. Среди респондентов большую часть составляли женщины – 93 человека (65%). Возрастной диапазон пациентов – 43-80 лет, средний возраст составил 64 ± 7

лет. В ходе обследования у 49% пациентов была выявлена артериальная гипертензия 1 степени, у 37% – 2 степени, у 14% – 3 степени. У пациентов женского пола были более выраженные нарушения липидного обмена, избыточное отложение жировой ткани и повышенный индекс массы тела, соответственно. У половины обследованных была выявлена гипертрофия миокарда желудочков сердца, а также отложение бляшек в сонных артериях ($p=0,042$). Возраст пациентов ($p=0,009$), толщина комплекса «интима-медиа» ($p=0,001$) и сахарный диабет ($p=0,042$) достоверно связаны с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистой патологии. Возраст ($p=0,007$) и уровень холестерина ($p=0,002$) – независимые переменные, достоверно связанные с повышением общего уровня смертности. За весь период наблюдения смертность от ССЗ составила 7%, частота фатальных и нефатальных событий, связанных с сердечно-сосудистой патологией, достигла 19%, общая смертность примерно 10%. Проанализировав все данные, пришли к выводу, что у пациентов с АГ, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, ведущими предикторами в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений являлись возраст, уровень холестерина в сыворотке крови, сахарный диабет, толщина комплекса «интима-медиа» и атеросклеротические бляшки в сонных артериях [18].

Распространенным модифицируемым фактором в развитии сердечно-сосудистой патологии является повышенный уровень липидов в плазме крови, провоцирующий атеросклеротические изменения сосудов [19]. Данные изменения чаще всего возникают при повышении уровня ОХ свыше 4,9 ммоль/л, ЛПНП свыше 3,0 ммоль/л, снижении уровня ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин [6]. Стоит отметить, что данные изменения могут затронуть любую возрастную группу [20].

Su Min Jeong и et al. (2018) попытались выявить зависимость между уровнем холестерина у молодых людей и риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. В исследовании приняли участие около 2,6 млн человек в возрасте от 20 до 39 лет. Респондентов разделили на возрастные группы: от 20 до 24, от 25 до 29, от 30 до 34, старше 35 лет; на группы по индексу массы тела: <18,5, от 18,5 до 22,9, от 23,0 до 24,9 и $\geq 25,0$ кг/м²; на группы по отношению к курению: никогда не куривших, куривших в прошлом и действующих курильщиков; на две группы по отношению к употреблению алкоголя: употребляет и не употребляет; по отношению к уровню физической активности по частоте в неделю: 0 раз, 1-2 раза, 3-4 раза и 5-7 раз. Результаты исследования показали, что у респондентов с ги-

перхолестеринемией был более высокий риск сердечно-сосудистой патологии в сравнении с обследуемыми из группы низким или нормальным уровнем холестерина. Пониженный уровень холестерина был тесно связан с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, это объясняется соблюдением диеты, высоким уровнем физической активности, контролем веса, а у некоторых пациентов приемом статинов [21].

Wenxiao Zheng et al. (2024) из Китайского университета Гонконга изучали связь показателей уровня липидов со смертностью от ССЗ и общей смертностью. Результаты исследования показали, что высокий уровень общего холестерина (ОР 1,52, 95% ДИ 1,13-2,06), очень низкий уровень ЛПНП (< 2,2 ммоль/л) (ОР 1,34, 95% ДИ 1,04-1,72) и сопутствующие отклонения всех четырех показателей липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) были связаны с повышенным риском смертности, тогда как изолированный высокий уровень ТГ не показал такой взаимосвязи [22].

В 2025 году были опубликованы данные Тегеранского исследования липидов и глюкозы (TLGS). В течение 20 лет исследовалась связь липидного профиля с ССЗ и смертью от всех причин. В исследование было включено более 8 тыс. человек в возрасте ≥ 30 лет. За период наблюдения ученые пришли к выводу, что уровень холестерина не-ЛПВП был связан с повышенным риском смерти от всех причин, причем как низкие, так и высокие значения этого показателя [23].

Малоизвестным наследственным фактором риска ССЗ является повышенный уровень липопротеина (а) (Лп(а)). В отличие от факторов риска, связанных с образом жизни, этот риск присутствует на протяжении всей жизни человека и не может быть в достаточной мере снижен изменением образа жизни [24]. Липопротеин (а) был открыт в 1963 году Каре Бергом и в последнее время вызывает значительный интерес после исследований с использованием менделевской рандомизации, а также данных метаанализов и крупномасштабных наблюдательных исследований, которые продемонстрировали устойчивую независимую связь между повышенным уровнем Лп(а) и риском ССЗ [25].

Так, по данным консенсуса Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2022 г., каждый пятый человек в мире подвержен риску развития атеросклероз-ассоциированных ССЗ, связанным с высоким уровнем Лп(а) в крови. Ключевыми патогенетическими механизмами выступают проатерогенные, протромботические и провоспалительные эффекты, реализуемые через эндотелиальную дисфункцию, липидное отложение, кальцифика-

цию и действие окисленных фосфолипидов на частицах Лп(а) [26]. Атерогенность Лп(а) примерно в 6 раз (точечная оценка 6,6; 95% ДИ: 5,1-8,8) выше, чем у ЛПНП в расчете на одну частицу [27].

В многоцентровом описательном исследовании Лп(а) HERITAGE (NCT03887520) оценивалась распространенность повышенного уровня Лп(а) у 7679 взрослых в возрасте от 18 до 80 лет с атеросклеротическими ССЗ. Результаты исследования выявили, что среднее содержание Лп(а) было более чем в 2,5 раза выше у чернокожих участников по сравнению с общей популяцией, выше у женщин по сравнению с мужчинами [28].

Нормальный уровень Лп(а) ниже 30 мг/дл. Риск атеросклеротических ССЗ и стеноза аортального клапана немного увеличивается при уровнях Лп(а) от 30 мг/дл до 50 мг/дл и становится клинически значимым при уровне Лп(а) выше 50 мг/дл, причем более высокие уровни (≥ 180 мг/дл) связаны с большим увеличением риска ССЗ [29]. Приблизительно у 20-25% населения мира уровень Лп(а) составляет ≥ 50 мг/дл [30]. Действительно, высокие концентрации Лп(а) связаны с повышенным риском ИБС, ишемического инсульта, стеноза аортального клапана и сердечной недостаточности [31]. Это создает веские основания для диагностики и управления рисками, связанными с Лп(а) [32-33]. Скрининг уровня Лп(а) рекомендуется выполнить один раз в жизни каждому взрослому человеку [34]. Интеграция измерения Лп(а) в рутинную клиническую практику соответствует современным тенденциям прецизионной кардиологии и позволяет оптимизировать профилактику атеросклероз-ассоциированных заболеваний [35].

Еще одним основным предиктором в развитии сердечно-сосудистой патологии, на который можно воздействовать, является ожирение. Несмотря на то, что в развитии ССЗ ожирение тесно связано с другими метаболическими факторами (гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия), у определенной доли лиц может развиваться так называемое метаболически здоровое ожирение, не связанное с вышеперечисленными состояниями [36, 37].

В некоторых недавних исследованиях [38, 39] описывались случаи перехода метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип, но, к сожалению, ни в одном из существующих исследований не отображали сердечно-сосудистые события.

Поэтому Ye Seul Bae et al. (2019) постарались выявить зависимость между изменениями метаболического здоровья и риском возникновения ССЗ. В анализе приняли участие около 205 тысяч жителей Южной Кореи. Медицинский скрининг проводили в двух временных

периодах – 2002-2003 гг. и 2004-2005 гг., в последующем проводилось наблюдение за респондентами с 2006 по 2015 годы на предмет возникновения сердечно-сосудистой патологии. Респонденты были поделены на 4 группы: метаболически здоровые без ожирения/с ожирением, метаболические нездоровые без ожирения/с ожирением. Группа метаболически здоровых людей определялась по уровню ОХ, глюкозы крови натощак, АД. Респонденты с ожирением определялись с помощью индекса массы тела, пороговое значение которого составило $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. По окончании исследования пришли к выводу о том, что метаболически нездоровые состояния и ожирение приводят к увеличению риска возникновения ССЗ, а поддержание метаболически здоровых состояний и снижение веса, наоборот, улучшают прогноз и способствуют снижению риска их возникновения [40].

Среди эндокринной патологии заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз) стоят на втором месте по распространенности. Избыток гормонов щитовидной железы влияет на энергетический гомеостаз сердца, функцию сердца, сердечно-сосудистую гемодинамику и систему электрической проводимости сердца [41, 42]. При тиреотоксикозе возникают тахикардии, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса [43]. Частота встречаемости ФП у пациентов с явным гипертиреозом составляет 5-15% и является обратимой причиной. Поэтому восстановление функции щитовидной железы является неотъемлемым элементом в лечении ФП, связанной с гипертиреозом. ФП может быть начальным проявлением гипертиреоза. Таким образом, всем пациентам с впервые возникшей ФП рекомендуется рутинное лабораторное исследование функции щитовидной железы [44]. Кроме того, субклинический гипертиреоз и высокий уровень свободного Т4 связаны с повышенным риском развития ФП [45].

Тиреотоксикоз также следует рассматривать как редкий, но важный фактор, провоцирующий острый коронарный синдром, особенно у молодых пациентов без традиционных факторов риска. Патологические механизмы включают коронарный вазоспазм, повышенную потребность миокарда в кислороде и гиперкоагуляцию [46].

Признаки клинически выраженного или субклинического гипотиреоза наблюдаются у 10% всех взрослых во всем мире [47]. Распространенным клиническим признаком является одновременное наличие гипотиреоза и кардиометаболических факторов риска или установленных ССЗ. В исследовании с использованием менделевской рандомизации показано, что у людей с гипотиреозом по сравнению с людьми с эутиреозом

наблюдается повышение диастолического АД или как диастолического, так и систолического АД [48]. Проведенные исследования демонстрируют статистически достоверную корреляцию между уровнями артериального давления и ключевыми маркерами тиреоидной функции – тироксином (Т₄) и тиреотропным гормоном (ТТГ) [49]. Субклинический гипотиреоз также показал положительную корреляцию с АГ (ОР=1,32, 95% ДИ=1,02-1,71) [50].

При гипотиреозе возрастает системное сосудистое сопротивление, что обуславливает снижение преднагрузки и повышение постнагрузки на сердце.

Гипотиреоз, включая его субклиническую форму, сопровождается развитием гиперлипидемии. В основе данного биохимического нарушения лежат два ключевых механизма: подавление каталитической активности печеночной ГМГ-КоА-редуктазы (ключевого фермента биосинтеза холестерина) и повышение эффективности всасывания холестерина в тонком кишечнике. Эти метаболические сдвиги инициируют каскад патологических процессов, включая нарушение функции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки. Вследствие этого у лиц с гипотиреозом отмечается значимое повышение риска атеросклеротического поражения сосудов [51-53].

В наблюдательном исследовании в проспективной когорте, которое продолжалось 12 лет, было определено, что пациенты с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ в верхнем quartile ($> 6,7 \text{ мМЕ/л}$) по сравнению с эутиреоидной контрольной группой имели повышенный риск смерти от всех причин (ОР 2,12 [95% ДИ 1,27-3,56]) и сердечно-сосудистых событий (ОР 1,92 [95% ДИ 1,21-3,04]) [54]. Субклинический гипотиреоз (ТТГ $> 10 \text{ мМЕ/л}$) также сопряжен с высокими рисками ИБС и связанной с ней смертности [55].

Учитывая тенденцию к увеличению частоты расстройств сна в современной популяции, особое внимание уделяется изучению его роли как модифицируемого психосоциального фактора риска ССЗ. Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно – надпочечниковой оси, избыточная симпатическая активность, хроническое воспаление и дисфункция эндотелия – патологические механизмы, связанные с расстройствами сна. Их совокупное действие увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых и метаболических патологий [56]. Исследование показало, что сердечно-сосудистая смертность в основном выше у людей, которые мало спят и также испытывают плохое качество сна [57, 58].

Была доказана взаимосвязь между коротким сном и ИБС, а также инсультом [59].

Метаанализ показал: избыточная продолжительность и низкое качество сна ассоциированы с увеличением жесткости артерий – ключевого фактора риска атеросклероза. Это обуславливает рост частоты ССЗ и летальных исходов у лиц с нарушениями сна [60].

Wu и др. [61] продемонстрировали, что бессонница связана с повышенным суммарным относительным риском (СОР) развития ФП (СОР: 1,30, 95% ДИ: 1,26-1,35), ССЗ (1,45, 1,29-1,64), ИБС (1,28, 1,10-1,50), ИМ (1,42, 1,17-1,72) и инсульта (1,55, 1,39-1,72).

Анализ данных демонстрирует статистически значимую связь между характеристиками сна и риском развития ИМ. В частности сокращенная продолжительность сна (менее 5 часов в сутки) сопряжена с повышением относительного риска ИМ до 1,69 (95% доверительный интервал: 1,41-2,02; $p < 0,00001$), гипертонии и ожирения, а наличие субъективных нарушений сна (затрудненное засыпание и частые пробуждения) ассоциируется с увеличением риска ИМ до 1,13 (95% ДИ: 1,04-1,23; $p = 0,003$) [62-64].

В последние годы появляется все больше данных о взаимодействии психического здоровья и сердечно-сосудистых заболеваний [65]. Увеличивается количество случаев депрессивных расстройств. По данным ВОЗ, около 322 миллионов человек страдают расстройством психоэмоциональной сферы, что составляет 4,4% среди населения [66]. При этом на долю населения до 60 лет приходится 5%, а старше 60 лет – 5,7% [67]. Депрессия является таким же сильным фактором риска ССЗ, как и соматические факторы риска [68].

Результаты нескольких мета-анализов показали, что депрессия увеличивает риск развития ССЗ, таких как острый инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца (ИБС), развивающихся на фоне атеросклероза и кальцификации коронарных артерий [69, 70].

Китайскими учеными Song Lin et al. (2018) была изучена взаимосвязь между кальцинозом коронарных артерий и нарушениями эмоциональной сферы (депрессией и депрессивными симптомами). Мета-анализ показал стойкую взаимосвязь между депрессией и кальцинозом коронарных артерий ($I^2=80,6\%$), при этом стойкой взаимосвязи между депрессивными симптомами и кальцинозом коронарных артерий не было выявлено ($I^2=73,5\%$). Исходя из этого, исследователи сделали вывод – депрессия увеличивает риск ССЗ [69].

В 2017 году были опубликованы данные масштабного мета-анализа более 3 млн пациентов и более 113 млн лиц контрольной группы,

оценивающего распространенность, заболеваемость и смертность от ССЗ у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями. Выявлено, что общая распространенность ССЗ составила 9,9% (95% ДИ: 7,4-13,3; 38 исследований). По полученным данным примерно у 10% обследуемых, средний возраст которых составлял 50 лет, имеется как минимум одно сопутствующее ССЗ. Определено, что у исследуемой группы риск развития ССЗ на 78% выше, а риск смерти от ССЗ на 85% выше по сравнению с контрольной группой. Исследователи отмечают взаимосвязь риска развития ССЗ с применением антипсихотических препаратов, повышенным индексом массы тела и исходно высоким уровнем ССЗ [71].

Депрессия, неправильное питание и уменьшение потребления растительной пищи оказывает большое влияние на показатель смертности от ССЗ [72-77]. Исследование PURE-China проводилось каждые 3 года с 2008 по 2021 гг., с участием около 40000 человек в возрасте от 35 до 70 лет. Уровень депрессии измеряли с помощью адаптированной краткой формы в формате диагностического интервью. У каждого респондента зарегистрировали антропометрические данные и образцы крови натощак. Оценка рациона питания проводилась в соответствии с индексом альтернативного здорового питания (AHEI). За весь период наблюдения выяснилось, что риск комбинированного исхода, серьезных ССЗ и смертности от всех причин значительно повышался от расстройств эмоциональной сферы в группе нездорового питания. Потребление овощей и жирных кислот снижало риск возникновения депрессии, а следовательно и риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [78].

До сих пор курение является ведущим фактором риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. По данным доклада ВОЗ, имеется устойчивая тенденция к отказу от курения, благодаря национальным программам по профилактике неинфекционных хронических заболеваний [79].

У курящих лиц риск десятилетних фатальных событий от сердечно-сосудистой патологии увеличивается в два раза, пассивное курение также увеличивает риск [80, 81].

По данным исследования KNHANES (2022), проводимого на основе случайной кластерной выборки, целью которого было изучение связи между курением и дислипидемией, определено, что курильщики имели более высокое отношение рисков дислипидемии по сравнению с некурящими (ОР=1,66, 95% ДИ=1,26-2,20). Причем это касалось курения как обычных, так и электронных сигарет [82].

На протяжении многих десятков лет прослеживается влияние мочевой кислоты на развитие множества различных исходов – смертность от ССЗ, сердечно-сосудистых событий (особенно инсульт и острый коронарный синдром), смертность от всех причин [83, 84]. Особенно четко видна эта взаимосвязь у лиц с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями как ишемическая болезнь сердца, АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, а также с инсультом и сахарным диабетом (СД) [85, 86].

Мочевая кислота присутствует в цитоплазме клеток и в гидрофобной среде атеросклеротических бляшек, где выступает в роли прооксидантного агента и стимулирует развитие окислительного стресса, а также снижает биодоступность оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции и формированию системного и местного воспаления.

В статье исследователей из Эквадора (2018) оценивалась связь между тяжестью ишемической болезни сердца и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. Наблюдение проводилось в течение 9 месяцев среди 77 пациентов с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца, установленным по данным коронарографии, и без наличия сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на уровень мочевой кислоты. Преобладающее число которых были мужчины (81,8%). Возрастная структура исследования включала 3 группы: старше 60 лет (61,1%), от 40 до 60 лет (33,8%), младше 40 лет (5,2%). В ходе регрессионного анализа выявили прямую связь между уровнем мочевой кислоты и тяжестью течения ишемической болезни сердца. Коэффициент корреляции Спирмена 0,600 ($p < 0,001$). Наличие АГ не оказало существенного влияния на результаты исследования. Значимых отклонений уровня мочевой кислоты среди мужчин и женщин не было обнаружено ($p = 0,045$) [87].

Таким образом, анализ изучаемой нами научной литературы по проблеме влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний показал, что изучение факторов риска требует более пристального внимания в связи с возможностью и необходимостью поиска способов влияния на них с целью снижения показателей смертности, заболеваемости и инвалидности путем улучшения доступности и качества медицинской помощи, в том числе профилактической.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хардинова Е.М. – анализ литературы, подготовка черновика рукописи; Степченко М.А., Степченко А.А. – анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, Мещерина Н.С. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flora G.D., Nayak M.K. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 2019;25(38):4063-4084. DOI: 10.2174/1381612825666190925163827.
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. *Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник.* Москва: Росстат, 2023. 179 с. [*Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection.* Moscow: Rosstat, 2023. 179 p. (in Russ.)]. URL: <https://youthlib.mirea.ru/ru/resource/6229>
4. Баширов Н.Г. Факторы риска в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости.* 2020;(4):79-82 [Bashirov N.G. Risk factors in the etiopathogenesis of cardiovascular diseases. *Meditinskiye novosti.* 2020;(4):79-82 (in Russ.)]. EDN: SNJUCN.
5. Valenzuela P.L., Carrera-Bastos P., Castillo-García A., Lieberman D.E., Santos-Lozano A., Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):475-494. DOI: 10.1038/s41569-023-00847-5.
6. Nestel P.J., Mori T.A. Dietary patterns, dietary nutrients and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):17. DOI: 10.31083/j.rcm2301017.
7. *Разработка программы реализации на период 2023-2030 гг. глобального плана действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними.* Дискуссионный документ ВОЗ для региональных консультаций экспертов (вариант от 20.08.2021 г.). [*Development of a program for the implementation of the global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases for the period 2023-2030.* WHO discussion paper for regional expert consultations (version dated 08/20/2021) (in Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/implementation-roadmap-2023-2030-for-the-who-global-action-plan-for-the-prevention-and-control-of-nlds-2023-2030>
8. *Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых.* 2024-2026. ID:62_3. [*Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults.* 2024-2026. ID:62_3 (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_3

9. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;(1):6-65. [Chazova I.E., Chikhhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Zh.E., Danilov N.M., Yelfimova YE.M., Litvin A.YU., Rozhinskaya L.YA., et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Yevraziyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*. 2023;(1):6-65 (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65. EDN: ZQYNUQ.
10. Arsyad D.S., Westerink J., Cramer M.J., Ansar J., Wahiduddin, Visseren F.L.J., Doevendans P.A., Ansariadi. Modifiable risk factors in adults with and without prior cardiovascular disease: findings from the Indonesian National Basic Health Research. *BMC Public Health*. 2022;22(1):660. DOI: 10.1186/s12889-022-13104-0.
11. Ciomărnean L., Milaciu M.V., Negrean V., Orășan O.H., Vesa S.C., Sălăgean O., Iuț S., Vlaicu S.I. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):207. DOI: 10.3390/ijerph19010207.
12. Lind L., Sundström J., Ärnlöv J., Lampa E. Impact of Aging on the Strength of Cardiovascular Risk Factors: A Longitudinal Study Over 40 Years. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(1):e007061. DOI: 10.1161/JAHA.117.007061.
13. Paneni F., Diaz Cañestro C., Libby P., Lüscher T.F., Camici G.G. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952-1967. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.064.
14. Meschiari C.A., Ero O.K., Pan H., Finkel T., Lindsey M.L. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*. 2017;39(1):7-18. DOI: 10.1007/s11357-017-9959-9.
15. Ciomărnean L., Milaciu M.V., Negrean V., Orășan O.H., Vesa S.C., Sălăgean O., Iuț S., Vlaicu S.I. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):207. DOI: 10.3390/ijerph19010207.
16. Wang M.C., Lloyd-Jones D.M. Cardiovascular Risk Assessment in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2021;34(6):569-577. DOI: 10.1093/ajh/hpab021.
17. Tasić I., Kostić S., Stojanović N.M., Djordjević D., Bogdanović D., Deljanin Ilić M., Lović M., Stoičkov V., et al. Predictors of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):182. DOI: 10.3390/medicina56040182.
18. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. 2023-2025. ID:752_1. [Clinical recommendations. Disorders of lipid metabolism. 2023-2025. ID:752_1. (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1
19. Wang A., Tian X., Zuo Y., Chen S., Meng X., Chen P., Li H., Wu S., et al. Age dependent association between remnant cholesterol and cardiovascular disease. *Atheroscler Plus*. 2021;45:18-24. DOI: 10.1016/j.athplu.2021.09.004.
20. Jeong S.M., Choi S., Kim K., Kim S.M., Lee G., Park S.Y., Kim Y.Y., Son J.S., et al. Effect of Change in Total Cholesterol Levels on Cardiovascular Disease Among Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(12):e008819. DOI: 10.1161/JAHA.118.008819.
21. Zheng W., Zhang J., Huang Y., Wang S., Gao X., Yang Z., Zong Y., Yang Z. Independent Association of Individual Lipid Abnormalities with Cardiovascular All-cause Mortality: A Prospective Cohort Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2025;32(1):107-119. DOI: 10.1007/s40292-024-00694-6.
22. Ramezankhani A., Azizi F., Hadaegh F. Association of Lipid Profile With Cardiovascular Diseases and All-Cause Death: A 2-Decade Follow-Up of the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(15):e040554. DOI: 10.1161/JAHA.124.040554.
23. Cegla J., Neely R.D.G., France M., Ferns G., Byrne C.D., Halcox J., Datta D., Capps N., et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019;291:62-70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
24. Saleheen D., Haycock P.C., Zhao W., Rasheed A., Taleb A., Imran A., Abbas S., Majeed F., et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):524-533. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30088-8.
25. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G., Ference B.A., Arsenault B.J., Berglund L., Dweck M.R., Koschinsky M., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
26. Björnson E., Adiels M., Taskinen M.R., Burgess S., Chapman M.J., Packard C.J., Borén J. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(3):385-395. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.039.
27. Shapiro M.D., Haddad T.M., Weintraub H.S., Baum S.J., Abdul-Nour K., Sarwat S., Paluy V., Boatwright W., et al. Lipoprotein(a) levels in a population with clinical atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: A subanalysis from the Lp(a)HERITAGE study. *J Clin Lipidol*. 2025;19(1):28-38. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.11.007.
28. Saeed A., Kinoush S., Virani S.S. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(8):41. DOI: 10.1007/s11883-021-00940-5.
29. Duarte Lau F., Giugliano R.P. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(7):760-769. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0987.
30. Vinci P., Di Girolamo F.G., Panizon E., Tosoni L.M., Cerrato C., Pellicori F., Altamura N., Pirulli A., et al.

- Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(18):6721. DOI: 10.3390/ijerph20186721.
31. Genest J.J. Jr, Martin-Munley S.S., McNamara J.R., Ordovas J.M., Jenner J., Myers R.H., Silberman S.R., Wilson P.W., et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025-2033. DOI: 10.1161/01.cir.85.6.2025.
 32. Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Полякова О.В., Ахундова Х.Р. Обновление рекомендаций ESC/EAS 2025 года по ведению пациентов с дислипидемиями. *Эффективная фармакотерапия*. 2025;21(34):6–16 [Arabidze G.G., Mammadov M.N., Polyakova O.V., Akhundova H.R. Updating the ESC/EAS 2025 recommendations for the management of patients with dyslipidemia. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*. 2025;21(34):6–16 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-34-6-16. EDN: ZCXWSY.
 33. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Сергиенко И.В., Соколов А.А., Семенкин А.А., Шапошник И.И. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2025). *Евразийский кардиологический журнал*. 2025;(2): 6-34. [Yezhov M.V., Kukharchuk V.V., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Sergiyenko I.V., Sokolov A.A., Semenkin A.A., Shaposhnik I.I., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2025). *Yevraziyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2025;(2):6-34 (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2025-2-6-34. EDN: MACELC.
 34. Ma G.S., Chiou T.T., Wilkinson M.J. Is Lipoprotein(a) Clinically Actionable with Today's Evidence? The Answer is Yes. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10): 1175-1187. DOI: 10.1007/s11886-023-01937-z.
 35. Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M., Sweeting M., Boer J., Johnson L., Huerta J.M., Agnoli C., et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx448.
 36. Espinosa De Ycaza A.E., Donegan D., Jensen M.D. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):302-309. DOI: 10.1038/ijo.2017.233.
 37. Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Anderson C.A.M., Burke G.L., Haq N., Kalyani R.R., Ouyang P., Sibley C.T., et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857-1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
 38. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
 39. Bae Y.S., Choi S., Lee K., Son J.S., Lee H., Cho M.H., Koo H.Y., Cho I.Y., et al. Association of Concurrent Changes in Metabolic Health and Weight on Cardiovascular Disease Risk: A Nationally Representative Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e011825. DOI: 10.1161/JAHA.118.011825.
 40. Kahaly G.J., Liu Y., Persani L. Hypothyroidism: playing the cardiometabolic risk concerto. *Thyroid Res*. 2025;18(1):20. DOI: 10.1186/s13044-025-00233-y.
 41. Cappola A.R., Desai A.S., Medici M., Cooper L.S., Egan D., Sopko G., Fishman G.I., Goldman S., et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation*. 2019;139(25):2892-2909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
 42. Tannous L., Agrawal S.P., Tated R.C., Paramba T., Maheta D.K., Jain H., Frishman W.H., Aronow W.S. Cardiovascular Manifestations of Thyroid Disorders: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev*. 2025. DOI: 10.1097/CRD.0000000000001104.
 43. Ali H., Sarfraz S., Hassan L., Ali H. Atrial Fibrillation as an Initial Presentation of Apathetic Thyroid Storm. *Cureus*. 2021;13(9):e17786. DOI: 10.7759/cureus.17786.
 44. Kostopoulos G., Effraimidis G. Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2024;13(2):e230254. DOI: 10.1530/ETJ-23-0254.
 45. Anghel L., Diaconu A., Benchea L.C., Prisacariu C., Scripcariu D.V., Zangfirescu R.L., Birgoan G.S., Sascău R.A., et al. Thyrotoxicosis and the Heart: An Underrecognized Trigger of Acute Coronary Syndromes. *Biomedicines*. 2025;13(11):2591. DOI: 10.3390/biomedicines13112591.
 46. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019;36(Suppl 2):47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8.
 47. Wang J.J., Zhuang Z.H., Yu C.Q., Wang W.Y., Wang W.X., Zhang K., Meng X.B., et al. Assessment of causal direction between thyroid function and cardiometabolic health: a Mendelian randomization study. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(1):61-70. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.01.004.
 48. Saito I., Ito K., Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension*. 1983;5(1):112-115. DOI: 10.1161/01.hyp.5.1.112.
 49. Kim J., Prasitlumkum N., Randhawa S., Banerjee D. Association between Subclinical Hypothyroidism and Incident Hypertension in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3318. DOI: 10.3390/jcm10153318.
 50. Su X., Peng H., Chen X., Wu X., Wang B. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clin Chim Acta*. 2022;527:61-70. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.006.
 51. Gong N., Gao C., Chen X., Fang Y., Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(11):691-702. DOI: 10.1055/a-1018-9564.

52. Yao K., Zhao T., Zeng L., Yang J., Liu Y., He Q., Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018;8(1):4579. DOI: 10.1038/s41598-018-22897-3.
53. Moon S., Kong S.H., Choi H.S., Hwangbo Y., Lee M.K., Moon J.H., Jang H.C., Cho N.H., et al. Relation of Subclinical Hypothyroidism is Associated With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Adults With High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):571-577. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.371.
54. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J., Sara J.D., Cao Z.Y., Zheng W.P., Zhang T.S., Han H.J., et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017;15(1):21. DOI: 10.1186/s12916-017-0777-9.
55. Ларина В.Н., Глибко К.В., Араkelов С.Э., Титова И.Ю., Касаева Д.А. Связь расстройства сна с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом и среднем возрасте. *Лечебное дело.* 2023;(1):89-99 [Larina V.N., Glibko K.V., Arakelov S.E., Titova I.Yu., Kasayeva D.A. Association of Sleep Disorder with Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Young and Middle-age Patients *Лечебное дело.* 2023;(1):89-99 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12955. EDN: DZZDQM.
56. Chandola T., Ferrie J.E., Perski A., Akbaraly T., Marmot M.G. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep.* 2010;33(6):739-744. DOI: 10.1093/sleep/33.6.739.
57. Miller M.A., Howarth N.E. Sleep and cardiovascular disease. *Emerg Top Life Sci.* 2023;7(5):457-466. DOI: 10.1042/ETLS20230111.
58. Cappuccio F.P., Cooper D., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1484-1492. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr007.
59. Saz-Lara A., Lucerón-Lucas-Torres M., Mesas A.E., Notario-Pacheco B., López-Gil J.F., Cavero-Redondo I. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Health.* 2022;8(6):663-670. DOI: 10.1016/j.sleh.2022.07.001.
60. Wu T.T., Zou Y.L., Xu K.D., Jiang X.R., Zhou M.M., Zhang S.B., Song C.H. Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Public Health.* 2023;215:66-74. DOI: 10.1016/j.puhe.2022.11.021.
61. Dean Y.E., Shebl M.A., Rouzan S.S., Bamousa B.A.A., Talat N.E., Ansari S.A., Tanas Y., Aslam M., et al. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(4):376-385. DOI: 10.1002/clc.23984.
62. Kumar A., Goel H., Nadar S.K. Short sleep duration and the risk of hypertension: snoozing away high blood pressure? *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):174-176. DOI: 10.1038/s41371-019-0177-z.
63. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., Currie A., Peile E., Stranges S., Miller M.A. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008;31(5):619-626. DOI: 10.1093/sleep/31.5.619.
64. Bueno H., Deaton C., Farrero M., Forsyth F., Braunschweig F., Buccheri S., Dragan S., Gevaert S., et al. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee. *Eur Heart J.* 2025;46(41):4156-4225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf191.
65. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders.* 2017. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
66. Доклад ВОЗ о тенденциях в области распространённости курения табака в мире в 2000-2025 гг. Вторая редакция. [WHO report on trends in the prevalence of tobacco smoking in the world in 2000-2025. The second edition. (in Russ.)]. URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/borba-s-tabakom/2890.html>
67. Krittanawong C., Maitra N.S., Qadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. *Am J Med.* 2023;136(9):881-895. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.04.036.
68. Lin S., Zhang H., Ma A. The association between depression and coronary artery calcification: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* 2018;232:276-282. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.027.
69. Wu Y., Sun D., Wang B., Li Y., Ma Y. The relationship of depressive symptoms and functional and structural markers of subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(7):706-716. DOI: 10.1177/2047487318764158.
70. Correll C.U., Solmi M., Veronese N., Bortolato B., Rosson S., Santonastaso P., Thapa-Chhetri N., Fornaro M., et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017;16(2):163-180. DOI: 10.1002/wps.20420.
71. Lassale C., Batty G.D., Baghadadi A., Jacka F., Sánchez-Villegas A., Kivimäki M., Akbaraly T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019;24(7):965-986. DOI: 10.1038/s41380-018-0237-8.
72. Rajan S., McKee M., Rangarajan S., Bangdiwala S., Rosengren A., Gupta R., Kutty V.R., Wielgosz A., et al. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(10):1052-1063. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1351.
73. Wei J., Lu Y., Li K., Goodman M., Xu H. The associations of late-life depression with all-cause and cardi-

- ovascular mortality: The NHANES 2005-2014. *J Affect Disord.* 2022;300:189-194. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.104.
74. Wicke F.S., Ernst M., Otten D., Werner A., Dreier M., Brähler E., Tibubos A.N., Reiner I., et al. The association of depression and all-cause mortality: Explanatory factors and the influence of gender. *J Affect Disord.* 2022;303:315-322. DOI: 10.1016/j.jad.2022.02.034.
75. Xia W., Jiang H., Di H., Feng J., Meng X., Xu M., Gan Y., Liu T., Lu Z. Association between self-reported depression and risk of all-cause mortality and cause-specific mortality. *J Affect Disord.* 2022;299:353-358. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.018.
76. Meng R., Yu C., Liu N., He M., Lv J., Guo Y., Bian Z., Yang L., et al. Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921043. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21043.
77. Lang X., Liu Z., Islam S., Han G., Rangarajan S., Tse L.A., Mushtaha M., Wang J., et al. Interaction of Depression and Unhealthy Diets on the Risk of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in the Chinese Population: A PURE Cohort Substudy. *Nutrients.* 2022;14(23):5172. DOI: 10.3390/nu14235172.
78. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2030. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088283>
79. Jeong S.M., Jeon K.H., Shin D.W. Smoking cessation, but not reduction, reduces cardiovascular disease incidence. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4141-4153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab578.
80. Okekunle A.P., Asowata J.O., Adedokun B., Akpa O.M. Secondhand smoke exposure and dyslipidemia among non-smoking adults in the United States. *Indoor Air.* 2022;32(1):e12914. DOI: 10.1111/ina.12914.
81. Jeong W. Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270577. DOI: 10.1371/journal.pone.0270577.
82. Maloberti A., Biolcati M., Ruzzenenti G., Giani V., Leidi F., Monticelli M., Algeri M., Scarpellini S., et al. The Role of Uric Acid in Acute and Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med.* 2021;10(20):4750. DOI: 10.3390/jcm10204750.
83. Zhang C., Jiang L., Xu L., Tian J., Liu J., Zhao X., Feng X., Wang D., et al. Implications of Hyperuricemia in Severe Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2019;123(4):558-564. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.11.027.
84. Yang Y., Zhang X., Jin Z., Zhao Q. Association of serum uric acid with mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(4):1084-1093. DOI: 10.1007/s11239-021-02453-z.
85. Wang H., Yang J., Sao J., Zhang J., Pang X. The Prediction of Cardiac Events in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Serum Uric Acid. *Open Life Sci.* 2018;13:413-421. DOI: 10.1515/biol-2018-0050.
86. Egas-Izquierdo M., Wong-Achi X., Alvarado-Villa G., Mautong H. Relation between serum uric acid levels with the degree of coronary artery disease: A prospective study from Ecuador. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(1):8-14. DOI: 10.1016/j.arteri.2018.09.001.

Поступила в редакцию 19.09.2024

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Мещерина Н.С., Степченко М.А., Хардикова Е.М., Степченко А.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: современные парадигмы (обзор литературы). *Человек и его здоровье.* 2025;28(4):56–67. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/07. EDN: KLNSZI.

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES: MODERN PARADIGMS (LITERATURE REVIEW)

© Meshcherina N.S., Stepchenko M.A., Khardikova E.M., Stepchenko A.A.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Objective – to summarize the available data on current views on the role of risk factors in the development of cardiovascular diseases.

Materials and methods. The search and analysis of sources in the Pubmed, e-library and cyberleninka databases were carried out by keywords: "risk factors for cardiovascular diseases", "arterial hypertension", "obesity", "dyslipidemia", "smoking", "hyperuricemia", "depression". The search years are 2017-2025. This descriptive review includes generalized and systematized data from 51 sources: current clinical trials, reports, and systematic reviews.

Results. The continuing high mortality rate from cardiovascular diseases determines the tendency to find ways to minimize it. It has been determined that the possibility of influencing risk factors can further prevent up to 80% of premature deaths and the burden of cardiovascular diseases. This review analyzes risk factors such as gender, age, hypertension, dyslipidemia, elevated body mass index, smoking, mental illnesses, and their contribution to the development of cardiovascular complications. It has been shown that in women, psychoemotional disorders, increased body mass index, hypertension, dyslipoproteinemia are most common, and for men, smoking and low levels of low-density lipoproteins are more common risk factors. The development of cardiovascular pathology is directly dependent on the age of the subjects. The presence of hypertension, depression, and obesity significantly worsen the prognosis and affect mortality rates from cardiovascular diseases. Smoking causes changes in the vascular wall, and as a result, atherosclerosis. Smokers have a higher risk of developing dyslipidemia, the link between cardiovascular diseases and hyperuricemia lies in the oxidative effects of uric acid, the development of endothelial dysfunction and local inflammation, which in turn contributes to the development of arteriosclerosis and aggravation of the course of existing cardiovascular diseases.

Conclusion. The study of risk factors requires closer attention due to the need to find ways to influence them to reduce mortality, morbidity and disability.

Keywords: risk factors for cardiovascular diseases, arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, smoking, hyperuricemia, depression.

Meshcherina Natalia S. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Medical Activities and Regional Health Development, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: meshcherinans@kursksmu.net

Stepchenko Marina A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7105-7501. E-mail: clemenso@yandex.ru

Khardikova Elena M. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru (corresponding author)

Stepchenko Alexander A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5672-9341. E-mail: stepchenkoaa@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khardikova E.M. – literature analysis, draft preparation manuscripts; Stepchenko M.A., Stepchenko A.A. – literature analysis, verification of critical intellectual content; Meshcherina N.S. – final approval for publication of the manuscript.

Received 19.09.2024

Accepted 25.12.2025

For citation: Meshcherina N.S., Stepchenko M.A., Khardikova E.M., Stepchenko A.A. Risk factors for cardiovascular diseases: modern paradigms (literature review). *Humans and their health*. 2025;28(4):56–67. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/07. EDN: KLNSZI.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ДУГ ЧЕЛЮСТЕЙ У МУЖЧИН 20-25 ЛЕТ В НОРМЕ

© Саргсян М.А.¹, Яшина И.Н.¹, Гусейнова С.Т.², Вагабов И.У.³, Довгялло Ю.В.⁴

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Дагестанский государственный медицинский университет (ДГМУ)

Россия, 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

³ Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова (ЧГУ)

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

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет (ВолГМУ)

Россия, 400066, Волгоградская область, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Цель – выявление особенностей структурной организации костной ткани альвеолярных дуг челюстей здоровых мужчин в возрасте 18-25 лет в норме.

Материалы и методы. Исследование выполнено на компьютерных томограммах ротовой полости 32 мужчин в возрасте 18-25 лет с полной сохранностью зубного ряда до третьего моляра включительно, ортогнатическим постоянным прикусом и центральной окклюзией. На реконструированных сканах изображений челюстей в программе onDemand3dCommunicator измерялись толщина вестибулярной и оральной кортикальной пластинки, толщина губчатого вещества, общая толщина альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти, полуширина небного отростка, полуширина верхней и нижней челюстей в четырех реперных точках: на уровне дистального края медиального резца, клыка, первого и третьего моляров. Применялись методы непараметрической статистики, в том числе и корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Толщина альвеолярного отростка верхней челюсти оказалась достоверно больше толщины альвеолярной части нижней челюсти в 1 и 3 реперной точке, на уровне последних моляров альвеолярная часть нижней челюсти оказалась достоверно больше, чем толщина альвеолярного отростка верхней челюсти. Толщина компактной костной ткани челюстей – вестибулярной кортикальной пластинки на нижней челюсти увеличивается по направлению к жевательным зубам. Выявлено статистически значимое превалирование толщины компактной пластинки кости нижней челюсти над верхней челюстью с оральной стороны в 1, 3 и 4; с вестибулярной в 3 и 4 реперных точках. Структурная организация альвеолярных отделов челюстей оказалась сложно организованной. Максимальное число корреляционных связей выявлено у толщины альвеолярной части нижней челюсти и ее вестибулярной кортикальной пластинки с исследуемыми параметрами верхней челюсти. В структуре верхней челюсти максимальное число значимых корреляций выявлено у толщины вестибулярной кортикальной пластинки и губчатого вещества.

Заключение. Корреляционная картина свидетельствует о взаимном влиянии параметров челюстей друг на друга и большей их взаимозависимости на уровне медиального резца и последнего моляра, при этом наиболее коррелированной в обоих случаях явилась вестибулярная кортикальная пластинка компактной костной ткани.

Ключевые слова: альвеолярный отросток верхней челюсти; альвеолярная часть нижней челюсти; костная ткань; кортикальная пластинка.

Саргсян Маргарита Артаковна – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0428-3859. E-mail: ritabaro@mail.ru

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

Гусейнова Сабина Тагировна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анатомии человека ДГМУ, г. Махачкала, ORCID iD: 0009-0003-3460-6358. E-mail.ru: vagabova80@mail.ru

Вагабов Ислам Узгенбайевич – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией медицинского института, ЧГУ, г. Грозный. ORCID iD: 0009-0007-7470-9759. E-mail: malsi_85@mail.ru.

Довгялло Юлия Викторовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анатомии ВГМУ, г. Волгоград. ORCID iD: 0000-0002-6626-0361 E-mail: dovgiallo1@mail.ru

Рынок оказания стоматологической помощи предлагает различные варианты замещения дефектов зубных рядов, вплоть до замещения дефекта всего зубного ряда на четыре опорные конструкции [1-3]. При этом современные методики установки дентальных имплантов разнообразны и не всегда имеют достаточное анатомическое обоснование, что приводит к развитию

осложнений после установки имплантов и снижению качества жизни пациентов [4-6].

Поэтому целью настоящего исследования явилось выявление особенностей структурной организации компактной и рыхлой костной ткани альвеолярных дуг верхней и нижней челюсти лиц здоровых мужчин в возрасте 18-25 лет в норме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на компьютерных томограммах ротовой полости 32 мужчин в возрасте 18-25 лет с полной сохранностью зубного ряда до третьего моляра включительно, ортогнатическим постоянным прикусом и центральной окклюзией (снимки сделаны на панорамном томографе с цефалостатом VatechPaX-I Plus RC, Южная Корея). Отбор участников исследования производился экспертом врачом-ортодонтом не принимающим участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: отсутствие ортогнатического прикуса с центральной окклюзией, отсутствие любого из зубов в зубном ряду с 1 по 7, асимметрия челюстей, деформации альвеолярного гребня, ортодонтическое лечение в анамнезе.

На реконструированных сканах для каждой челюсти в программе onDemand3dCommunicator измерялись толщина вестибулярной и оральной

кортикальной пластинки – компактной костной ткани челюсти, толщина губчатого вещества, общая ширина альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти, полуширина небного отростка или расстояние от центрального шва до реперной точки, полуширина верхней и нижней челюстей на уровне дистального края медиального резца (реперная точка 1), клыка (реперная точка 3), первого (реперная точка 6) и третьего моляров или его зачатка (реперная точка 8) (рис. 1).

Все данные заносились в таблицы, проводилась проверка на нормальность распределения значений признаков (критерий Шапиро-Уилка) и вычислялись описательные статистики (среднее значение, интерквартильный диапазон Q1-Q3), для сравнения показателей вычисляли значения критерия Вилкоксона. Между параметрами верхней и нижней челюсти проводился корреляционный анализ Спирмена. Для расчетов статистических критериев использовалась программа Statistica 10.0 64 bit.

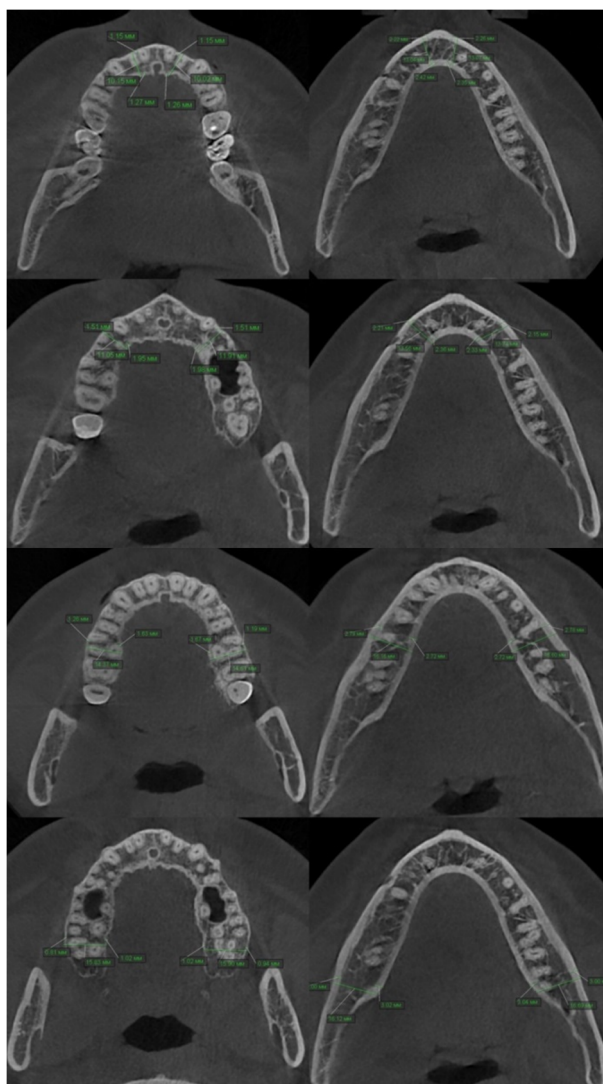


Рис. 1. Методика измерения исследуемых параметров челюстей. Томограмма ротовой полости мужчины, 20 лет.

Fig. 1. Methodology for measuring the jaw parameters under study. Tomogram of the oral cavity of a 20-year-old man.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам статистического анализа, принципиальных отличий от данных предшествующих исследований нами обнаружено не было [7]. Результаты измерений представлены в таблице 1. В ходе исследования обнаружено, что статистически значимых отличий в величине исследуемых структур противоположных сторон челюстей не выявлено, также у лиц данной группы нет асимметрии размеров ширины челюстей (непараметрический тест Вилкоксона).

Толщина альвеолярного отростка верхней челюсти, по результатам нашего исследования,

оказалась достоверно больше толщины альвеолярной части нижней челюсти в первой реперной точке с достоверностью $p_1=0,001$ по критерию Вилкоксона 8,75-12,8 мм и 6,25-10,32 мм соответственно и в третьей со значением $p_3=0,021$ 13,5-16,45 мм и 10,27-14,80 мм, достоверных отличий во второй реперной точке не определилось $p_2=0,317$, а на уровне последних моляров альвеолярная часть нижней челюсти оказалась достоверно больше, чем толщина альвеолярного отростка верхней челюсти $p_4=0,004$ 11,5-13,7 мм и 12,1-17,05 мм соответственно, что согласуется с литературными данным [7].

Таблица 1

Table 1

Выраженность исследуемых параметров челюстей мужчин 18-25 лет с ортогнатическим прикусом

Expression of the studied jaw parameters in 18-25-year-old men with orthognathic occlusion

Параметр Parametre	Реперные точки Reference points											
	1			3			6			8		
	М	Q1	Q3	М	Q1	Q3	М	Q1	Q3	М	Q1	Q3
ПШ ВЧ, см HW UJ, sm	13.12	11.65	14.15	15.48	12.9	17.65	30	28.75	31.7	30.45	29.42	31.9
ПШ НО, см HW PP,sm	12.57	10.75	15.55	13.72	12.4	15.2	15.09	12.95	16.2	17.21	15.75	18.77
ТАО ВЧ, мм TAP UJ,mm	10.41	8.75	12.8	11.31	8.7	14.05	15.02	13.5	16.45	12.75	11.5	13.7
ТОКП ВЧ, мм ТОСР UJ,mm	1.97	1.4	2.35	1.92	1.3	2.3	1.46	1.2	1.8	1.33	1.1	1.7
ТВКП ВЧ, мм TVCP UJ,mm	1.81	1.2	2.3	1.95	1.55	2.3	1.79	1.2	2	1.45	1.1	1.9
ТГВ ВЧ, мм TSS UJ, mm	7.72	6.5	9.25	8.12	6.7	10	12.03	10.6	13.7	9.92	8.35	11.2
ПШ НЧ, см HW LJ, mm	11.99	10.5	13.25	11.51	9.5	13.32	32.75	30	36.05	42.41	40.3	45.15
ТАЧ НЧ, мм TAP LJ, mm	8.37	6.25	10.32	10.49	8.17	11.85	13.9	10.27	14.8	14.5	12.1	17.05
ТОКП НЧ, мм ТОСР LJ, mm	2.61	2.07	3.17	3.23	2.65	3.08	2.75	2.3	3.1	2.97	2.3	3.7
ТВКП НЧ, мм TVCP LJ, mm	2.15	1.67	2.72	2.36	1.9	3	3.6	2.92	4.32	3.27	2.7	3.9
ТГВ НЧ, мм TSS LJ, mm	4.85	3.7	6.1	5.64	4.4	6.8	6.55	4.82	7.4	8.11	6.85	10.1

Примечание: ПШ ВЧ – полуширина верхней челюсти, ПШ НО – полуширина небного отростка, ТАО ВЧ – толщина альвеолярного отростка верхней челюсти, ТОКП ВЧ – толщина оральной кортикальной пластинки верхней челюсти, ТВКП ВЧ – толщина вестибулярной кортикальной пластинки верхней челюсти, ТГВ ВЧ – толщина губчатого вещества над верхушками корней зубов верхней челюсти, ПШ НЧ – полуширина нижней челюсти, ТАЧ НЧ – толщина альвеолярной части нижней челюсти, ТОКП НЧ – толщина оральной кортикальной пластинки нижней челюсти, ТВКП НЧ – толщина вестибулярной кортикальной пластинки нижней челюсти, ТГВ НЧ – толщина губчатого вещества под верхушками корней зубов нижней челюсти.

Note: HW UJ – the half-width of the upper jaw, HW PP – the half-width of the palatine process, TAP UJ– the thickness of the alveolar process of the upper jaw, ТОСР UJ– the thickness of the oral cortical plate of the upper jaw, TVCP UJ – the thickness of the vestibular cortical plate of the upper jaw, TSS UJ– the thickness of the spongy substance of the upper jaw, HW LJ– the half-width of the lower jaw, TAP LJ – the thickness of the alveolar part of the lower jaw, ТОСР LJ – the thickness of the oral cortical plate of the lower jaw, TVCP LJ – the thickness of the vestibular cortical plate of the lower jaw, TSS LJ – the thickness of the spongy substance of the lower jaw.

Оценивая толщину компактной костной ткани челюстей – кортикальных пластинок, мы выявили увеличение ее толщины на нижней челюсти по направлению к жевательным зубам вестибулярно, что согласуется с данными Ефимовой Е.Ю. и соавт. [1, 7, 8]. Однако, наши данные отличаются большей грацильностью, что может быть связано с реализацией разных методологических подходов. В ходе исследования толщина вестибулярной кортикальной пластины в первой реперной точке у верхней челюсти составила 1,2-2,3 мм, у нижней челюсти 1,67-2,72, в третьей реперной точке у верхней челюсти – 1,2-2,0 мм, у нижней – 2,92-4,32 мм. С язычной стороны показатели толщины компактной кости нижней челюсти оказались достоверно больше, чем у верхней ($p=0,00002$) 2,07-3,17 мм и 1,4-2,35 мм соответственно в первой реперной точке и 2,3-3,1 мм и 1,2-1,8 мм соответственно в третьей. При этом, анализируя иностранную литературу, мы столкнулись с большим разбросом данных о толщине кортикальных пластин и ее влиянии на развитие осложнений при дентальной имплантации [9]. Результаты нашего исследования при сравнении с зарубежными авторами относят всех исследуемых к людям, обладающим «толстой» вестибулярной кортикальной пластинкой с величиной более 1 мм [10, 11].

При сравнении степени развития компактной ткани верхней и нижней челюстей, выявлено статистически значимое превалирование толщины компактной пластинки кости нижней челюсти орально в первой ($p_1=0,002$), третьей ($p_3=0,00001$) и четвертой реперной точке ($p_4=0,00002$); вестибулярно в третьей ($p_3=0,00003$) и четвертой реперных точках ($p_4=0,00002$), что может быть связано с особенностями передачи жевательной нагрузки.

Толщина губчатого вещества верхней челюсти, по результатам нашего исследования, оказалась достоверно больше, чем на нижней челюсти во всех реперных точках: $p_1=0,0002$, $p_2=0,0036$, $p_3=0,00002$ и $p_4=0,01$, что также согласуется с литературными данными [11].

Особый интерес в нашем исследовании представляют результаты корреляционного анализа Спирмена, представленные в таблице 2.

Структурная организация альвеолярных дуг челюстей оказалась сложно организованной, с различным числом статистически значимых разнонаправленных корреляционных связей между параметрами верхней и нижней челюстей со значениями коэффициента корреляции от – 0,61 до 0,79. Максимальным числом корреляционных связей обладают толщина альвеолярной части нижней челюсти и ее вестибулярной кортикальной пластинки – по 16 связей с

исследуемыми параметрами верхней челюсти, по 10 корреляций присущи губчатому веществу и ширине нижней челюсти и 5 оральной кортикальной пластинке. На верхней челюсти максимальное число значимых корреляций выявлено у толщины вестибулярной кортикальной пластинки и губчатого вещества – по 13, толщине альвеолярного отростка верхней челюсти – 12 корреляций, ширине небного отростка – 8 и ширине самой верхней челюсти – 7 связей с силой 0,5 и выше.

Наиболее коррелированными реперными точками явились четвертая – уровень последнего моляра и первая – уровень медиального резца, для них характерно наличие 21 и 19 связей соответственно. 11 значимых корреляций выявлено во второй реперной точке – уровень клыков и 6 связей на уровне первого моляра в третьей реперной точке.

Оценивая структуру корреляций в каждой реперной точке, можно сделать вывод о значимом взаимном влиянии параметров челюстей друг на друга и большей их вовлеченности в структурную организацию челюстей на уровне медиального резца и последнего моляра, при этом наиболее коррелированной в обоих случаях явилась вестибулярная кортикальная пластинка компактной костной ткани, что необходимо учитывать при осуществлении оперативных вмешательств и имплантации.

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

При проведении исследования от каждого обследуемого получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, также проведение данного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России, протокол РЭК № 3 от 16 марта 2020 г.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Саргсян М.А – сбор и анализ данных, написание статьи; Яшина И.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Вагабов И.У. – сбор и анализ данных; Гусейнова С.Т. – статистический анализ, подготовка текста статьи, научное и техническое редактирование; Довгялло Ю.В. – критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Таблица 2
Table 2

Корреляционные зависимости между параметрами верхней и нижней челюсти, где r – сила корреляционных связей, по данным корреляционного анализа Спирмена, при p<0,05.

Correlation dependencies between the parameters of the upper and lower jaws, where r is the strength of the correlation links according to the Spearman correlation analysis, with p<0.05.

Параметры нижней челюсти Lower jaw parametres	Параметры верхней челюсти Upper jaw parametres							
	1	R	3	R	6	R	8	R
Полуширина нижней челюсти Half-width of the lower jaw	ТАО ВЧ 1	0.56	ТАО ВЧ 1	0.57	ПШ ВЧ 8	0.65	ТАО ВЧ 6	0.51
	ТАР УJ 1		ТАР УJ 1		НУ УJ 8		ТАР УJ 6	
	ТГВ ВЧ 1	0.75			ТАО ВЧ 8	0.56	ТВКП ВЧ 6	0.5
	TSS УJ 1				ТАР УJ 8		ТВСР УJ 6	
				ПШ ВЧ 6	0.56	ТГВ ВЧ 6	0.59	
				НУ УJ 6		TSS УJ 6		ТГВ ВЧ 1
						TSS УJ 1	0.52	
Толщина альвеолярной части нижней челюсти Thickness of the alveolar part of the lower jaw	ТАО ВЧ 8	0.51	ТВКП ВЧ 8	0.64			ТВКП ВЧ 8	0.52
	ТАР УJ 8		ТВСР УJ 8				ТВСР УJ 8	
	ТВКП ВЧ 8	0.52					ТВКП ВЧ 6	0.62
	ТВСР УJ 8						ТВСР УJ 6	
	ПШ ВЧ 6	0.57					ПШН 3	0.53
	НУ УJ 6						НУ РР 3	
	ТАО ВЧ 3	0.61					ТАО ВЧ 1	0.78
	ТАР УJ 3						ТАР УJ 1	
	ПШН 3	0.69					ТВКП ВЧ 1	0.53
	НУ РР 3						ТВСР УJ 1	
	ТАО ВЧ 1	0.74					ПШН 1	0.53
	ТАР УJ 1						НУ РР 1	
	ПШН 1	0.76					ТГВ ВЧ 1	0.59
НУ РР 1	TSS УJ 1							
ТГВ ВЧ 1	0.58							
TSS УJ 1								
Толщина оральной кортикальной пластинки нижней челюсти Thickness of the oral cortical plate of the upper jaw			ТГВ ВЧ 1	0.52	ПШ ВЧ 3	-0.5	ТВКП ВЧ 6	0.55
			TSS УJ 1		НУ УJ 3		НУСР УJ 6	
					ПШ ВЧ 1	-0.6	ТАО ВЧ 1	0.58
					НУ УJ 1		ТАР УJ 1	
Толщина вестибулярной кортикальной пластинки нижней челюсти Thickness of the vestibular cortical plate of the upper jaw	ТВКП ВЧ 8	0.59	ТОКТ ВЧ 6	0.53			ТВКП ВЧ 8	0.71
	ТВСР УJ 8		ТОСР УJ 6				ТВСР УJ 8	
	ТАО 3	ТГВ ВЧ 6	ТВКП ВЧ 6	0.51				
	ТАР УJ 3	TSS УJ 6	ТВСР УJ 6					
	ПШН 3	ТАО ВЧ 3	ТОКП ВЧ 3	0.51				
	НУ РР 3	ТАР УJ 3	ТОСР УJ 3					
	ТАО 1	ТАО ВЧ 1	ПШН 3	0.5				
	ТАР УJ 1	ТАР УJ 1	НУ РР 3					
	ТВКП ВЧ 1	ТГВ ВЧ 1	ТВКП ВЧ 1	0.55				
	ТВСР УJ 1	TSS УJ 1	ТВСР УJ 1					
ТГВ ВЧ 1								
TSS УJ								
Толщина губчатого вещества нижней челюсти Thickness of the spongy substance of the teeth of the lower jaw	ПШ ВЧ 6	0.5	ПШН 3	-0.5	ТГВ ВЧ 6	0.54	ТГВ ВЧ 1	0.5
	НУ УJ 6		НУ РР 3		TSS УJ 6		TSS УJ 1	
	ПШ ВЧ 1	ТАО ВЧ 1		-0.61			ТВКП ВЧ 6	0.55
	НУ УJ 1	ТАР УJ 1			ТВСР УJ 6			
	ТГВ ВЧ 1	ПШН 1		-0.59			ТГВ ВЧ 6	0.55
TSS УJ 1	НУ РР 1		TSS УJ 6					

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лосев Ф.Ф., Брайловская Т.В., Абаев А.З., Троицкий С.С. Совершенствование метода одномоментной дентальной имплантации в эстетической зоне верхней челюсти при атрофии альвеолярной кости: стратифицированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(5):32-46 [Losev F.F., Brailovskaya T.V., Abaev A.Z., Troitsky S.S. Refinement of the immediate dental implantation method in the maxillary aesthetic zone in cases of alveolar bone atrophy: A stratified clinical study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(5):32-46 (in Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2025-32-5-32-46. EDN: MNTQLI.
2. Чиркин А.В., Залов С.А., Лепешкин А.Н., Михайлов Е.М. Осложнения дентальной имплантации. *Проблемы научной мысли*. 2022;6(2):22-24. [Chirkin A.V., Zalov S.A., Lepeshkin A.N., Mikhailov E.M. Complications of dental implantation. *Problemy` nauchnoy mysli*. 2022;6(2):22-24 (in Russ.)]. EDN: ZSJRU.
3. Becker W., Hujuel P., Becker B.E. Resonance frequency analysis: Comparing two clinical instruments. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(3):308-312. DOI: doi.org/10.1111/cid.12598
4. Османова Н.Д. Эффективность немедленной и отсроченной имплантации: обзор исследований. *Universum: медицина и фармакология*. 2025;2(119):16-19. [Osmanova N.D. Efficacy of immediate and delayed implant placement: a review of studies. *Universum: medicina i farmakologiya*. 2025;2(119):16-19 (in Russ.)]. DOI: 10.32743/UniMed.2025.119.2.19188. EDN: IVGQUB.
5. Розов Р.А., Трезубов В.Н., Ткачева О.Н., Кабанов М.Ю., Фролова Е.В., Арутюнов С.Д., Герасимов А.Б. Непосредственное имплантационное протезирование на нижней челюсти протяженной металлополимерной конструкцией со стандартным каркасом и тремя искусственными опорами у пациентов пожилого возраста: результаты трехлетнего исследования. *Успехи геронтологии*. 2022;35(5):755-765 [Rozov R.A., Trezubov V.N., Tkacheva O.N., Kabanov M.Yu., Frolova E.V., Arutyunov S.D., Gerasimov A.B. A prospective single-cohort study of an immediate prefabricated three-implant-supported full-arch prosthesis for treatment edentulous mandible in elderly patients: 3-year report. *Uspekhi gerontologii*. 2022;35(5):755-765 (in Russ.)]. DOI: 10.34922/AE.2022.35.5.012. EDN: QKXHFR.
6. Marković A., Mišić T., Janjić B., Šćepanović M., Trifković B., Ilić B., Todorović A.M., Marković J., et al. Immediate Vs Early Loading of Bone Level Tapered Dental Implants With Hydrophilic Surface in Rehabilitation of Fully Edentulous Maxilla: Clinical and Patient Centered Outcomes. *J Oral Implantol*. 2022;48(5):358-369. DOI: 10.1563/aid-joi-D-21-00045.
7. Походенько-Чудакова И.О., Максимович Е.В. Остеопластические резорбируемые мембраны в профилактике атрофии альвеолярной части нижней челюсти. *Дентальная имплантология и хирургия*. 2018;1(30):46-48. [Pohodenko-Chudakova I.O., Maksimovich E.V. Osteoplastic bioresorbable membrane in the prevention of atrophy of the alveolar part of the mandible. *Dental implantology and surgery*. 2018; 1(30):46-48 (in Russ.)]. EDN: XVVMFV
8. Ефимова Е.Ю., Мишура С.Н., Максютин И.А., Чумаков А.В., Дмитриенко Д.С., Семенов В.А. Топографо-анатомические особенности кортикальной пластинки нижней челюсти. *Бюллетень Волгоградского научного центра Российской академии медицинских наук и Администрации Волгоградской области*. 2006;2:21-21a. [Efimova E.Yu., Mishura S.N., Maksyutin I.A., Chumakov A.V., Dmitrienko D.S., Semenov V.A. Topographic and anatomical features of the mandibular cortical plate. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk i Administratsii Volgogradskoy oblasti*. 2006;2:21-21a (in Russ.)]. EDN: SJVSKX.
9. Hourfar J., Kanavakis G., Goellner P., Ludwig B. Fully customized placement of orthodontic miniplates: a novel clinical technique. *Head Face Med*. 2014;10:14. DOI: 10.1186/1746-160X-10-14.
10. Albeshri S., Greenstein G. Significance of Facial Bone Thickness After Dental Implantations in Healed Ridges: A Literature Review. *Compend Contin Educ Dent*. 2021;42(9):528-535.
11. Tribst J.P.M., Dal Piva A.M.O., Blom E.J., Kleverlaan C.J., Feilzer A.J. Dental biomechanics of rootanalog implants in different bone types. *J Prosthet Dent*. 2022:S0022-3913(22)00648-5. DOI: 10.1016/j.prosdent.2022.10.005.

Поступила в редакцию 22.02.2025

Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Саргсян М.А., Яшина И.Н., Гусейнова С.Т., Вагабов И.У., Довгялло Ю.В. Особенности структурной организации альвеолярных дуг челюстей у мужчин 20-25 лет в норме. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):68-74. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/08. EDN: .

FEATURES OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE ALVEOLAR ARCHES OF THE JAWS IN MALES AGED 20-25 UNDER NORMAL CONDITIONS

© Sargsyan M.A.¹, Yashina I.N.¹, Guseynova S.T.², Vagabov I.U.³, Dovgyallo Yu.V.⁴

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Dagestan State Medical University (DSMU)

1, Lenin Sqr., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russian Federation

³ Chechen State University named after A.A. Kadyrov (ChSU)

32, Shepirov Str., Grozny, Chechen Republic, 364093, Russian Federation

³ Volgograd State Medical University (VolgSMU)

1, Fallen Fighters Sqr., Volgograd, Volgograd region, 400066, Russian Federation

Objective – to identify the features of the structural organization of the bone tissue of the alveolar arches of the jaws in healthy males aged 18-25 under normal conditions.

Materials and methods. The study was conducted on computed tomography (CT) scans of the oral cavity of 32 males aged 18-25 with a full dentition including the third molar, orthognathic permanent occlusion, and centric occlusion. Using onDemand3dCommunicator software, the following parameters were measured on reconstructed scans of the jaw images: the thickness of the vestibular and oral cortical plates, the thickness of the cancellous bone, the total thickness of the alveolar part of the mandible and the alveolar process of the maxilla, the half-width of the palatine process, and the half-width of the maxilla and mandible at four reference points: at the level of the distal edge of the medial incisor, the canine, the first molar, and the third molar. Non-parametric statistical methods were used, including Spearman's correlation analysis.

Results. The thickness of the alveolar process of the maxilla was found to be significantly greater than the thickness of the alveolar part of the mandible at the 1st and 3rd reference points. At the level of the last molars, the alveolar part of the mandible was significantly thicker than the alveolar process of the maxilla. The thickness of the compact bone tissue of the jaws—the vestibular cortical plate on the mandible—increases towards the posterior (chewing) teeth. A statistically significant predominance of the thickness of the compact bone plate of the mandible over the maxilla was revealed on the oral side at the 1st, 3rd, and 4th reference points, and on the vestibular side at the 3rd and 4th reference points. The structural organization of the alveolar sections of the jaws was found to be complex. The maximum number of correlations was identified between the thickness of the alveolar part of the mandible and its vestibular cortical plate with the studied parameters of the maxilla. Within the structure of the maxilla, the maximum number of significant correlations was found for the thickness of the vestibular cortical plate and the cancellous bone.

Conclusion. The correlation pattern indicates a mutual influence of the jaw parameters on each other and their greater interdependence at the level of the medial incisor and the last molar. In both cases, the vestibular cortical plate of the compact bone tissue was the most correlated parameter.

Keywords: alveolar process of the maxilla; alveolar part of the mandible; bone tissue; cortical plate.

Sargsian Margarita A. – Assistant at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0428-3859. E-mail: ritabaro@mail.ru

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

Huseynova Sabina T. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0003-3460-6358. E-mail.ru : vagabova80@mail.ru

Vagabov Islam U. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery at the Medical Institute, ChSU, Grozny, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0007-7470-9759 E-mail: malsi_85@mail.ru

Dovgyallo Yulia V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anatomy, VolgSMU, Volgograd, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6626-0361 E-mail: dovgyallo1@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 PRICIPLES OF ETHICS

During the study, each subject received written informed consent to participate in the study, and the conduct of this study was approved by the regional Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, REC Protocol No. 3 dated March 16, 2020.

AUTHORS CONTRIBUTION

Sargsyan M.A. – data collection and analysis, article writing; Yashina I.N. – development of the research concept and design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; Vagabov I.U. – data collection and analysis; Guseynova S.T. – statistical analysis, preparation of the article text, scientific and technical editing; Dovgyallo Yu.V. – critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Received 22.02.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Sargsyan M.A., Yashina I.N., Guseynova S.T., Vagabov I.U., Dovgyallo Yu.V. Features of the structural organization of the alveolar arches of the jaws in males aged 20-25 under normal conditions. *Humans and their health*. 2025;28(4):68–74. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/08. EDN: MTWRKG.

NIS КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Демяшкин Г.А.¹, Гузик А.А.¹, Белокопытов Д.В.¹, Любченко Л.Н.¹, Цибулевский А.Ю.², Григорян Д.М.¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» (МНИОИ им. П.А. Герцена)

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (НИКИ ПДХ им. Ю.Е. Вельтищева)

Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Диагностика трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) затруднена из-за низкой дифференцировки и отсутствия надежных маркеров. Существующие маркеры (Mammaglobin, GATA-3) обладают недостаточной чувствительностью и/или специфичностью для дифференциальной диагностики ТНРМЖ, особенно при метастатическом характере процесса.

Цель – сравнить экспрессию NIS (натрий-йод симпортер), Mammaglobin и GATA-3 в ТНРМЖ для оценки рациональности и эффективности применения NIS в качестве диагностического маркера.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование (n=161) биопсийных образцов ТНРМЖ с применением иммуногистохимического анализа (ИНС) для оценки экспрессии NIS, Mammaglobin и GATA-3.

Результаты. NIS показал наибольшую чувствительность (70,0%) по сравнению с Mammaglobin (31,0%) и GATA-3 (63,7%). Комбинированное использование NIS и GATA-3 позволило достичь чувствительности в 82,5%.

Заключение. NIS является перспективным маркером для диагностики ТНРМЖ, особенно в сочетании с GATA-3.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы; NIS; GATA-3; Mammaglobin.

Демяшкин Григорий Александрович – д-р мед. наук, зав. отделом цифровой онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-8447-2600. E-mail: dr.dga@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Гузик Анастасия Андреевна – соискатель, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-5833-3401

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0009-0006-3746-3924.

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, зав. отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-4775-3299.

Цибулевский Александр Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории патоморфологии, НИКИ ПДХ им. Ю.Е. Вельтищева, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-4449-7859. E-mail: auts77@gmail.com.

Григорян Диана Миграновна – ассистент, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0009-0002-0840-2226.

Натрий-йод симпортер (NIS) является мембранным гликопротеином, отвечающим за захват и транспорт йода в клетку [1]. Его механизм действия заключается в последовательном связывании двух молекул натрия (Na⁺), сопровождающемся конформационными изменениями, многократно повышающими его сродство к йод-аниону (I⁻). Связавшись с I⁻, NIS использует энергию градиента электрохимической концентрации Na⁺, создаваемую в норме Na⁺/K⁺-АТФазой, для транспорта одной молекулы йод-аниона против градиента ее электрохимической концентрации, позволяя таким образом создавать внутриклеточную концентрацию йода, в 40 раз превосходящую таковую в плазме крови [2]. Экспрессия NIS обнаруживается во многих органах – слюнных, слезных и щитовидных железах, желудке, поджелудочной железе, почках, плаценте, яичнике, яичках и лактирующей молочной железе, где он необходим для максимизации усвоения йода [3]. Попадая с пищей, йод всасывается в тонкой кишке, затем распределяется с кровото-

ком. Вначале он захватывается тиреоцитами, где используется для синтеза тиреоидных гормонов; подобные секреторные процессы происходят в эпителии протоков слюнной железы, муцин-продуцирующих и обкладочных клетках желудка [4]. Считается, что физиологическим значением йода в пищеварительных секретах также является поддержание локального иммунного статуса за счет формирования активных форм йода – йод-пероксида за счет воздействия пероксидаз слюны [3]. Уникальной же с точки зрения экспрессии NIS являются ацинусы молочной железы, активная физиологическая экспрессия натрий-йод симпортера в которой наблюдается только при беременности и лактации за счет воздействия эстрогена, прогестерона, окситоцина и пролактина [5]. Функциональным значением NIS в данном случае является обогащение молока йодом, необходимого для нормального развития новорожденного [6].

В 2000 году Tazebay et al., сообщили, что большинство атипичных клеток рака молочной

железы характеризуются цитоплазматической гиперэкспрессией NIS. В то же время это можно наблюдать не только в злокачественных, но и доброкачественных новообразованиях молочной железы, например, фиброаденоме [7, 8]. При иммуногистохимическом изучении NIS было показано, что потеря его экспрессии в тканях различной локализации (слюнной и щитовидной желез, желудка) говорит о малигнизации [9, 10].

Результаты иммуногистохимического исследования на NIS могут иметь важное диагностическое значение в практике врача-патологоанатома. Например, при наличии в молочной железе низкодифференцированного рака, обладающего гормоннегативными свойствами (ER-, PR-), NIS позитивная реакция указывает на первичный характер опухоли [11]. Аналогичная проблема возникает при метастатическом трижды негативном раке молочной железы, зачастую поражающем головной мозг, печень, кости или легкие [12], при котором также крайне затруднительно достоверно подтвердить первичный источник метастатической опухоли [13]. Для решения этой проблемы в ходе дифференциальной диагностики обычно используют антитела к Mammaglobin, GATA-3, реже – GCDFP-15 и SOX-10 [14]. Однако ни одно из перечисленных антител не обладает достаточной чувствительностью для рака молочной железы [15]. Сложность верификации также обусловлена низкой специфичностью этих маркеров. Например, Mammaglobin кроме раковых клеток молочной железы экспрессирует в опухолях слюнной и потовой желез, эндометриальных, эндоцервикальных и овариальных карциномах. А экспрессия

GATA-3 характерна в том числе и для уротелиальных карцином, опухолей потовой и поджелудочной железы, хромофобных карцином почки, плоскоклеточных карцином легкого и кожи, базальноклеточного рака, мезотелиом и т.д. [16, 17].

Учитывая, что трижды негативный рак молочной железы зачастую является следствием недифференцировки опухолевых клеток, в ходе которой они теряют экспрессию многочисленных рецепторов, маркеров, антигенов и цитокератинов, утрачивая всякое сходство с изначальным маммарным люминальным эпителием дольковых единиц концевых протоков, мы предполагаем, что экспрессия маркера, обладающего одновременно и высокой чувствительностью и специфичностью, представляется крайне полезным инструментом иммуногистохимической дифференциальной диагностики.

Цель работы: иммуногистохимическая оценка экспрессии натрий-йод симпортера в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы. Задача: провести сравнительный иммуногистохимический анализ чувствительности NIS, Mammaglobin и GATA-3 в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данне ретроспективное исследование были включены 80 пациентов, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Table 1

Критерии включения и исключения

Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения Inclusion criteria		Критерии исключения Exclusion criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Женский пол • Возраст ≥ 18 лет • Первично установленный диагноз РМЖ (≥T1a) • Гистологический подтип – инвазивная карцинома неспецифического типа (МКБ-О: 8500/3) • Суррогатный молекулярно-генетический подтип – трижды негативный 	<ul style="list-style-type: none"> • Female gender • Age ≥ 18 years • Primary diagnosis of breast cancer (≥T1a) • Histological subtype – invasive carcinoma of a non-specific type (ICD-O: 8500/3) • Surrogate molecular genetic subtype – triple-negative 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Тяжелые коморбидные состояния (ХСН стадии III-IV по NYHA, сепсис и т.д.) • Синхронный или метасинхронный рак • Наличие предшествовавших злокачественных заболеваний в анамнезе • Мутации BRCA1/2 	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy • Severe comorbid conditions (CHF stages III-IV according to NYHA, sepsis, etc.) • Synchronous or metachronous cancer • The presence of previous malignant diseases in the anamnesis • BRCA1/2 mutations

Гистологическое исследование. Фрагменты молочной железы фиксировали в растворе забуференного формалина, после проводки в автоматическом режиме заливали в парафиновые блоки, готовили серийные срезы (толщиной 3 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Степень злокачественности оценивали по Nottingham Histologic Score.

Иммуногистохимическое исследование. Проводили в автоматическом режиме согласно протоколу производителя на аппарате Ventana Benchmark XT, системой детекции ultraView Universal DAB detection kit и антител к Sodium/Iodide Symporter (NIS/SL5A5; Affinity Biosciences Cat# DF2242, RRID: AB_2839473), Mammaglobin (clone 31A5 CellMarque), GATA-3 (clone L50-823 CellMarque), anti-Estrogen Receptor (ER clone SP1 Ventana), anti-Progesteron Receptor (PgR, clone 1E2 Ventana), anti-HER2/NEU (clone 4B5 Ventana), anti-Ki-67 (clone 30-9 Ventana). В качестве внешнего контроля иммуногистохимического исследования при реакции с антителами к NIS использовались фрагменты щитовидной железы с болезнью Грейвса (окрашивание фолликулярных клеток) [18], при реакции с антителами к Mammaglobin – фрагменты кожи (окрашивание потовых желез) [19], при реакции с антителами к GATA-3 – фрагменты шейки матки (окрашивание базальных и парабазальных клеток экзоцервикального эпителия) [20].

Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом Leica DM2000 с микрофото съемкой.

Статистический анализ. Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Проведен анализ с использованием теста Крускал-Уоллиса и U-теста Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех образцах кор-биопсий молочных желез (n=161) обнаружили морфологическую картину инвазивной карциномы неспецифического типа, G3 по Nottingham Grading system в модификации Bloom-Richardson. Микрофрагменты молочной железы с патологически измененной тканью (тканевая и клеточная атипия паренхимы): скопление плеоморфных атипичных клеток (>300), образующие солидные струк-

туры. Цитоплазма данных клеток в виде тонкого ободка; ядра их с признаками полиморфизма, расположены эксцентрично, они округлой формы, с «изъеденной» кариолеммой. Стромальный компонент со слабой десмопластической реакцией (рис. 1).

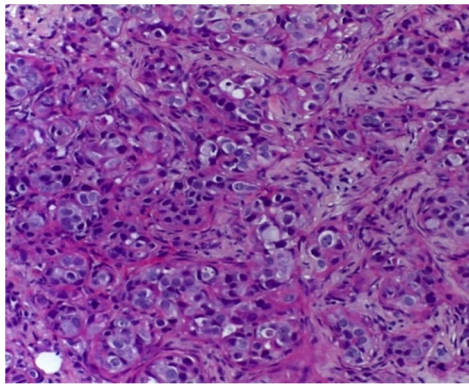
При иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала молочной железы пациентов (n=161) не выявили реакции с антителами к Estrogen Receptor (-/0), Progesteron Receptor (-/0) и HER2/neu (-/0), что соответствует трижды негативному раку (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к NIS, Mammaglobin, GATA-3 положительные реакции наблюдали практически во всех образцах (рис 1).

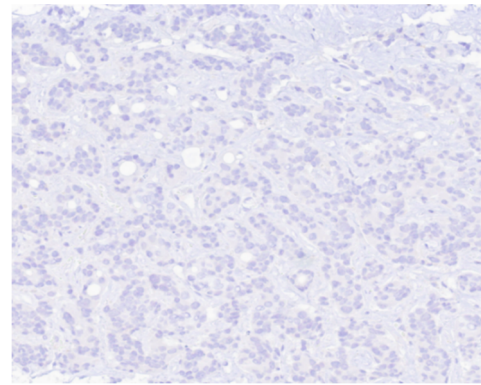
Во всех случаях экспрессия NIS была преимущественно цитоплазматической или мембрано-цитоплазматической в случае выраженной экспрессии, что характерно для карцином молочной железы [6]. При этом распределение иммунопозитивных реакций в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы среди пациенток в зависимости от маркера составило: NIS-позитивные реакции обнаружили у 112 женщин ($\approx 70,0\%$); на Mammaglobin – у 50 (31,0%); на GATA-3 у 102 (63,3%). У некоторых пациенток выявили окрашивание на два и более антител, что составило 83,7% случаев. Иммунопозитивную реакцию только с одним из маркеров наблюдали у 10 женщин: из них у 4 – на NIS-позитивны; у 4 – только на GATA-3; у 2 – на Mammaglobin. Только у 27 (16,7%) женщин не наблюдали окрашивание с антителами к NIS, Mammaglobin, GATA-3.

Таким образом, наиболее чувствительным из исследуемых маркеров при трижды негативном раке молочной железы оказался NIS, где чувствительность составила 70%. Умеренную чувствительность продемонстрировал маркер GATA-3 – 63,3%, а слабую – маркер Mammaglobin – 31,0% (рис. 2).

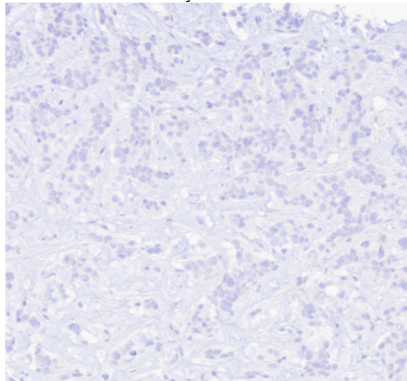
В данном исследовании мы обнаружили, что частота экспрессии NIS в трижды негативном раке молочной железы превышала значение по сравнению с GATA-3 и Mammaglobin. Иммунопозитивные реакции на NIS выявили у 70% пациентов выборки, а на GATA3 у 63,3% и меньше всего на Mammaglobin у 31,0%. В то же время при использовании всех трех маркеров чувствительность составила 83,7%. Однако, с нашей точки зрения, оптимальным может быть применение только NIS и GATA-3, так как в данном случае общая чувствительность снижается незначительно – 82,5% случаев. Анализ экспрессии NIS и GATA3 демонстрирует, что 47,2% случаев ТНРМЖ является NIS+/GATA3+ и среди всех NIS+ образцов, GATA3+ были 73,2% из них.



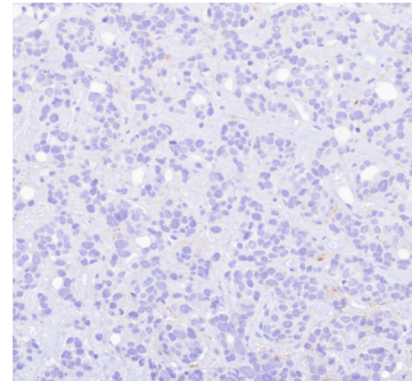
Гематоксилин и эозин
Hematoxylin and eosin



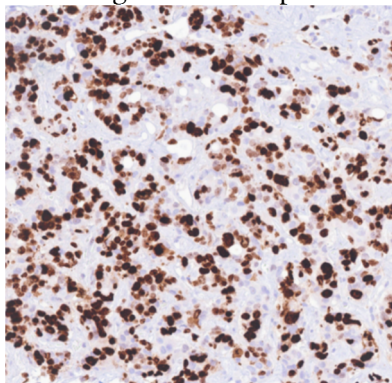
Estrogen Receptor



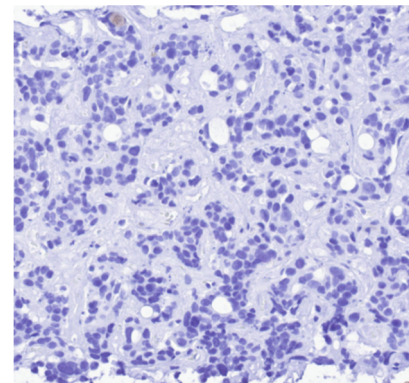
Progesteron Receptor



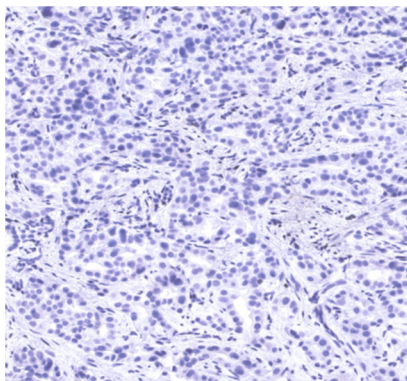
HER2/neu



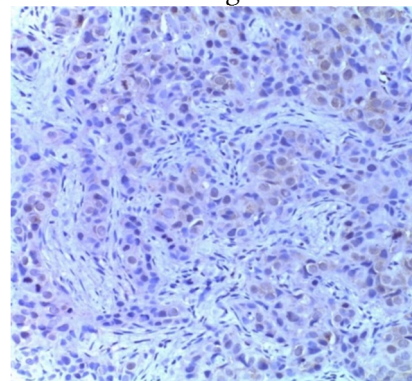
Ki-67



Mammaglobin



GATA-3



NIS

Рис. 1. Пациент А., 52 года. NIS-положительный трижды отрицательный рак молочной железы. Отсутствует реакция с антителами к ER, PR, GATA-3, Маммаглобин. Отмечается слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия NIS. Окрашивание гематоксилином и эозином, увелич. $\times 250$; иммуногистохимическое окрашивание с антителами, увелич. $\times 250$.

Fig. 1. Patient A. 52 y.o. NIS-positive triple-negative breast cancer. Negative immunohistochemical reaction with antibodies to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), GATA-3, and mammaglobin. Weak cytoplasmic expression of sodium iodide symporter (NIS) is observed. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 250$; Immunohistochemical staining with antibodies, magnification $\times 250$.

Особый интерес также представляет выявленный нами феномен – в двух случаях ТНРМЖ обнаружили комбинацию NIS+/GATA3-/MAM-, что также позволяет судить о рациональности применения NIS в качестве диагностического иммуногистохимического маркера.

Другим актуальным вопросом для обсуждения является определение чувствительности изучаемых маркеров для других подтипов рака молочной железы, а также их специфичность. Mammaglobin относят к одному из ключевых диагностических маркеров для гормонположительных карцином молочной железы, так его чувствительность может достигать 84% [21]. Однако в случае ТНРМЖ она резко снижается до 7% (!), согласно данным Deftereos et al. [22]. Также Mammaglobin является достаточно специфичным маркером, так, помимо новообразований молочной железы, его экспрессия обнаруживалась в опухолях слюнных, потовых желез, эндометриальных, эндоцервикальных и карциномах [15].

Анализ особенностей экспрессии GATA-3 указывает на то, что он также является чувствительным маркером для рака молочной железы – в зависимости от клона и исследования, его чувствительность достигала от 33% до 96% в случае гормон-положительных карцином и 87% в случае ТНРМЖ [23]. Недостатком GATA3 по сравнению с Mammaglobin является его низкая специфичность. Известно, что GATA3-положительными опухолями могут быть: уротелиальные карциномы, опухоли кожи и ее придатков, слюнных желез, нервной системы, почек, легких, мезотелиомы, лимфомы и т.д. Таким образом, GATA3 по сравнению с Mammaglobin обладает более низкой специфичностью, но большей чувствительностью

в случае низкодифференцированных и гормоннегативных карцином.

Чувствительность и специфичность NIS в нашем исследовании демонстрирует свои уникальные особенности. Tazebay et al. указывают, что 80% гормонположительных опухолей экспрессировали NIS. Мы показали, что NIS-положительными являются 70% случаев ТНРМЖ, аналогичные результаты были получены в работах Renier et al., где NIS-положительными были 65% опухолей в выборке [24]. Таким образом, чувствительность NIS остается высокой вне зависимости от гормонального рецепторного профиля и степени дифференцировки карцином молочной железы. Помимо молочной железы, его экспрессия наблюдается в карциномах щитовидной железы, слюнных желез и яичника. Уникальной особенностью NIS, отличающей его как от GATA3, так и от Mammaglobin, является то, что он не экспрессируется в нормальном эпителии молочной железы, что позволяет подтвердить наличие неопластического процесса в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики между неспецифическими изменениями эпителия и доброкачественными либо злокачественными новообразованиями. Другое преимущество его использования это то, что экспрессия NIS в опухолях щитовидной железы значительно снижается по мере снижения степени дифференцировки клеток. То есть, доля NIS-положительных низкодифференцированных опухолей выше среди карцином молочной железы в сравнении с тиреокарциномами [25-28]. Сравнительный анализ экспрессии в зависимости от локализации в организме в норме и при новообразовании на NIS, GATA3 и Mammaglobin приведен на рисунке 3.

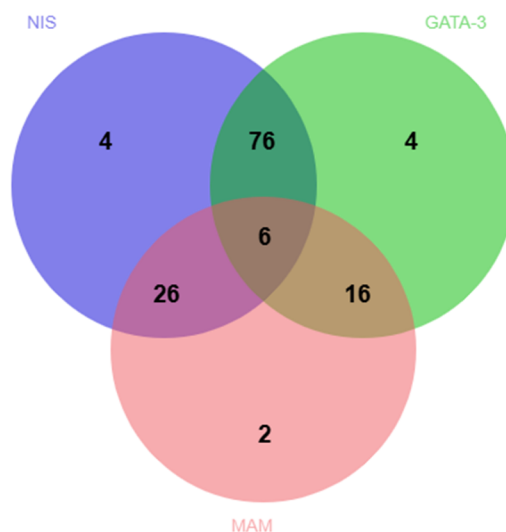


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования, представленные в виде диаграммы Вена. Тотально негативные (NIS-/GATA3-/MAM-; n=27) не указаны.

Fig. 2. Results of the immunohistochemical study presented in the form of a Venn diagram. Totally negative (NIS-/GATA3-/MAM-; n=27) are not indicated.



Рис. 3. Сравнительная экспрессия NIS, GATA3 и Mammaglobin в здоровых тканях и в опухолях.

Fig. 3. Comparative expression of NIS, GATA3 and Mammaglobin in healthy tissues and in tumors.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что наибольшая эффективность при иммуногистохимической дифференциальной диагностике достигается использованием комбинации изучаемых маркеров, что позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность верификации маммарной органопринадлежности карцином, в сравнении с использованием только одного из вышеперечисленных антител, вплоть до 83,7%. Однако данные результаты требуют дальнейшего подтверждения в ходе крупных проспективных исследований, в том числе с определением иммуногистохимического профиля очагов метастатического процесса.

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании трижды негативного рака молочной железы (n=161), NIS является более чувствительным маркером (n=112; 70%) в сравнении с GATA-3 (n=102; 63,3%) и Mammaglobin (n=50; 31,0%), что указывает на использование в качестве эффективного маркера при дифференциальной диагностике гормон-негативных карцином молочной железы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было одобрено «Независимым этическим комитетом» при Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 125 от 30 мая 2025 г.). Мы подтверждаем, что в рамках самого исследования не проводились никакие вмешательства или биопсии. Все действия соответствовали Декларации Хельсинки (Декларация Хельсинки ВМА – Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 64-я Генеральная ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Все участники подписали стандартное соглашение об информиро-

ванном согласии на участие в исследовании. Кроме того, при госпитализации в «НМИЦ радиологии» все пациенты подписали согласие на использование их биологического материала (например, парафиновых блоков) после биопсии для научных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Демяшкин Г.А., Гузик А.А. – разработка концепции; Белокопытов Д.В., Григорян Д.М. – проведение экспериментальных исследований; Любченко Л.Н. – планирование исследования; Цибулевский А.Ю. – анализ и интерпретация полученных данных; Белокопытов Д.В. – анализ литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boelaert K., Franklyn J.A. Sodium iodide symporter: a novel strategy to target breast, prostate, and other cancers? *Lancet*. 2003;361(9360):796-797. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12720-1.
- Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G., Amzel L.M., Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261-289. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034125.
- De la Vieja A., Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(4):R225-R245. DOI: 10.1530/ERC-17-0515.
- Jhiang S.M., Sipos J.A. Na⁺/I⁻ symporter expression, function, and regulation in non-thyroidal tissues and impact on thyroid cancer therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(10):T167-T177. DOI: 10.1530/ERC-21-0035.
- Cho J.Y., Léveillé R., Kao R., Rousset B., Parlow A.F., Burak W.E. Jr, Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻

- symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2936-2943. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6727.
6. Darabi N., Keshavarz M., Nabipour I., Assadi M. The sodium iodide symporter (NIS) as theranostic gene: Potential role in pre-clinical therapy of extra-thyroidal malignancies. *Clinical and Translational Imaging.* 2023;11(2):113-125. DOI: 10.1007/s40336-023-00540-0
 7. Tazebay U.H., Wapnir I.L., Levy O., Dohan O., Zuckier L.S., Zhao Q.H., Deng H.F., Amenta P.S., et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med.* 2000;6(8):871-878. DOI: 10.1038/78630.
 8. Berger F., Unterholzner S., Diebold J., Knesewitsch P., Hahn K., Spitzweg C. Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression in a benign fibroadenoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349(4):1258-1263. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.170.
 9. Presta I., Arturi F., Ferretti E., Mattei T., Scarpelli D., Tosi E., Scipioni A., Celano M., et al. Recovery of NIS expression in thyroid cancer cells by overexpression of Pax8 gene. *BMC Cancer.* 2005;5:80. DOI: 10.1186/1471-2407-5-80.
 10. Altorjay A., Dohán O., Szilágyi A., Paroder M., Wapnir I.L., Carrasco N. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) is markedly decreased or absent in gastric cancer and intestinal metaplastic mucosa of Barrett esophagus. *BMC Cancer.* 2007;7:5. DOI: 10.1186/1471-2407-7-5.
 11. Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol.* 2021;34(Suppl 1):62-77. DOI: 10.1038/s41379-020-00697-3.
 12. Derakhshan F., Reis-Filho J.S. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:181-204. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
 13. Lin F., Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(12):1583-610. DOI: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
 14. Gown A.M., Fulton R.S., Kandalaf P.L. Markers of metastatic carcinoma of breast origin. *Histopathology.* 2016;68(1):86-95. DOI: 10.1111/his.12877.
 15. Krings G., Nystrom M., Mehdi I., Vohra P., Chen Y.Y. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. *Hum Pathol.* 2014;45(11):2225-2232. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.06.022.
 16. Gorbokon N., Timm P., Dum D., Menz A., Büscheck F., Völkel C., Hinsch A., Lennartz M., et al. Mammaglobin-A Expression Is Highly Specific for Tumors Derived from the Breast, the Female Genital Tract, and the Salivary Gland. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1202. DOI: 10.3390/diagnostics13061202.
 17. Tuffaha M.S., Guski H., Kristiansen G. Immunohistochemistry in Tumor Diagnostics. Germany: Springer International Publishing, 2024.
 18. Castro M.R., Bergert E.R., Beito T.G., McIver B., Goellner J.R., Morris J.C. Development of monoclonal antibodies against the human sodium iodide symporter: immunohistochemical characterization of this protein in thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2957-2962. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5871.
 19. Sjödin A., Guo D., Hofer P.A., Henriksson R., Hedman H. Mammaglobin in normal human sweat glands and human sweat gland tumors. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):428-429. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12374.x.
 20. Chang A., Amin A., Gabrielson E., Illei P., Roden R.B., Sharma R., Epstein J.I. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus, and lung. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1472-1476. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318260cde7.
 21. Han J.H., Kang Y., Shin H.C., Kim H.S., Kang Y.M., Kim Y.B., Oh S.Y. Mammaglobin expression in lymph nodes is an important marker of metastatic breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(10):1330-1334. DOI: 10.5858/2003-127-1330-MEILNI.
 22. Deftereos G., Sanguino Ramirez A.M., Silverman J.F., Krishnamurti U. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(9):1282-1289. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000505.
 23. Kandalaf P.L., Simon R.A., Isacson C., Gown A.M. Comparative Sensitivities and Specificities of Antibodies to Breast Markers GCDP-15, Mammaglobin A, and Different Clones of Antibodies to GATA-3: A Study of 338 Tumors Using Whole Sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(9):609-614. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000237.
 24. Renier C., Yao C., Goris M., Ghosh M., Katznelson L., Nowles K., Gambhir S.S., Wapnir I. Endogenous NIS expression in triple-negative breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):962-968. DOI: 10.1245/s10434-008-0280-9
 25. Renier C., Vogel H., Offor O., Yao C., Wapnir I. Breast cancer brain metastases express the sodium iodide symporter. *J Neurooncol.* 2010;96(3):331-336. DOI: 10.1007/s11060-009-9971-8.
 26. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Симонова М.С., Криволапов Д.С. Прогностические возможности дооперационной диагностики радиойодрезистентного высококодифференцированного рака щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2025;184(4):18-24 [Romashchenko P.N., Maystrenko N.A., Simonova M.S., Krivolapov D.S. Prognostic potential of preoperative diagnostics of radioiodine-resistant well-differentiated thyroid cancer. *Grekov's Bulletin of surgery.* 2025;184(4):18-24 (in Russ.)]. DOI 10.24884/0042-4625-2025-184-4-18-24. EDN: XMJAWE.
 27. Симонова М.С., Криволапов Д.С., Шинкарёв А.Д. Молекулярно-генетические исследования в лечебно-диагностическом алгоритме у больных новообразованиями щитовидной железы. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2022;41(S2):385-389 [Simonova M.S., Krivolapov D.S., Shinkarëv A.D. Molecular genetic testing in algorithm of treatment and diagnostic in patients with

thyroid tumors. *Russian Military Medical Academy reports*. 2022;41(S2):385-389 (in Russ.].
EDN: UDACIK.

28. Джикия Е.Л., Авилов О.Н., Киселева Я.Ю., Кулинич Т.М., Боженко В.К. Na⁺/I⁻ симпортер (NIS): структура, функции, экспрессия в норме и опухолях. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018;18(1):3 [Dzhikiya YE.L.,

Avilov O.N., Kiseleva Ya.Yu., Kulinich T.M., Bozhenko V.K. Sodium/iodide symporter (NIS): structure, function and role in thyroid diseases. *Vestnik of the Russian scientific center of roentgenoradiology*. 2018;18(1):3 (in Russ.). EDN: XQWHNB.

Поступила в редакцию 07.10.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Демяшкин Г.А., Гузик А.А., Белокопытов Д.В., Любченко Л.Н., Цибулевский А.Ю., Григорян Д.М. NIS как диагностический маркер трижды негативного рака молочной железы. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):75–83. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/09. EDN: NPRNEG.

NIS AS A DIAGNOSTIC MARKER FOR TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

© Demyashkin G.A.¹, Guzik A.A.¹, Belokopytov D.V.¹, Lyubchenko L.N.¹, Tsibulevsky A.Y.², Grigoryan D.M.¹

¹ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center (P.A. Herzen MORI)

3, 2nd Botkin passage, Moscow, 125284, Russian Federation

² Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Yu.E. Veltishchev RCIPPS)

2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

Diagnosis of triple-negative breast cancer (TNBC) is challenging due to its low differentiation and the lack of reliable markers. Existing markers (Mammaglobin, GATA-3) possess insufficient sensitivity and/or specificity for the differential diagnosis of TNBC, especially in metastatic disease.

Objective – to compare the expression of NIS (sodium-iodide symporter), Mammaglobin, and GATA-3 in TNBC to evaluate the rationality and effectiveness of using NIS as a diagnostic marker.

Materials and methods. Retrospective study (n=161) of TNBC biopsy samples using immunohistochemical analysis (IHC) to assess the expression of NIS, Mammaglobin, and GATA-3.

Results. NIS showed the highest sensitivity (70.0%) compared to Mammaglobin (31.0%) and GATA-3 (63.7%). Combined use of NIS and GATA-3 achieved a sensitivity of 82.5%.

Conclusion. NIS is a promising marker for the diagnosis of TNBC, especially in combination with GATA-3.

Keywords: triple negative breast cancer; NIS. GATA-3; Mammaglobin.

Demyashkin Grigory A. – Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8447-2600. E-mail: dr.dga@mail.ru (corresponding author)

Guzik Anastasia A. – Applicant, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5833-3401.

Belokopytov Dmitry V. – Research laboratory assistant at the Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-3746-3924

Lyubchenko Lyudmila N. – Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Molecular Genetics and Cellular Technologies, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4775-3299

Tsybulevsky Alexander Yuryevich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer. an employee of the Laboratory of Pathomorphology, Yu.E. Veltishchev RCIPPS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4449-7859. E-mail: auts77@gmail.com

Grigoryan Diana M. – Research laboratory assistant at the Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-0840-2226

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the “Independent Ethics Council” at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute—a branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 125 dated 30 May 2025). We confirm that no interventions or biopsies were performed as part of the study itself. All actions complied with the Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). All participants signed a standard informed consent agreement to participate in the study. Also, upon hospitalization at the “NMRC of Radiology”, all patients signed consent for the use of their biological material (e.g., paraffin blocks) after biopsy for scientific research.

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.

AUTHORS CONTRIBUTION

Demyashkin G.A., Guzik A.A. – development of the concept; Belokopytov D.V., Grigoryan D.M. – conducting experimental research; Lyubchenko L.N. – research planning; Tsibulevsky A.Y. – analysis and interpretation of the obtained data; Belokopytov D.V. – literature analysis.

Received 07.10.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Demyashkin G.A., Guzik A.A., Belokopytov D.V., Lyubchenko L.N., Tsibulevsky A.Y., Grigoryan D.M. NIS as a diagnostic marker for triple-negative breast cancer. *Humans and their health*. 2025;28(4):75–83. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/09. EDN: NPRNEG.

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ЖИТЕЛЕЙ КУРСКА И КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

© Тишков 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 – определить стоматологический и соматический статус жителей Курска и Курской области.

Материалы и методы. Проведено стоматологическое обследование и исследование сопутствующей соматической патологии у 613 стоматологических пациентов (198 мужчин и 415 женщин) в возрасте от 18 до 89 лет, постоянно проживающих в Курске и Курской области (города Железногорск и Курчатов). Данные обрабатывались статистически.

Результаты. Полученные результаты позволили выявить особенности состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта, гигиенического состояния полости рта у жителей Курской области, относящихся к разным возрастным группам, а также определить влияние соматического статуса пациентов на уровень стоматологической заболеваемости.

Заключение. Проведенное исследование является теоретической основой для разработки лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение стоматологического здоровья населения с учетом сопутствующих соматических заболеваний и региональных экологических и социальных факторов у пациентов.

Ключевые слова: стоматологический статус; соматический статус; возраст; пол; регион проживания.

Тишков 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: oghk@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru.

Ворвуль Антон Олегович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru.

Стоматологическое здоровье является комплексным понятием, которое определяется состоянием полости рта (зубов, десен, слизистой оболочки, челюстей), позволяющим человеку безболезненно и комфортно есть, говорить, улыбаться, и в целом положительно влияет на качество жизни и общее здоровье организма [1]. Самыми распространенными проблемами на сегодняшний день для стоматологического пациента являются кариес зубов, заболевания тканей пародонта, некариозные поражения зубов (прежде всего, эрозии, клиновидные дефекты, повышенная стираемость, а также гиперестезия твердых тканей зуба), онкологические заболевания полости рта. В литературных источниках отмечается взаимосвязь стоматологического здоровья и соматической заболеваемости, чаще всего болезней сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [2-8].

Стоматологическое здоровье является результатом системного подхода к профилактике, а не разовых действий, включающего в себя следующие мероприятия: ежедневная индивидуальная гигиена полости рта, регулярные профилактические стоматологические осмотры, правильные привычки в питании, лечение общесоматических заболеваний, здоровый образ жизни и др.

Уровень стоматологической заболеваемости зависит от множества факторов: социально-экономические (образование, доход, доступность стоматологической помощи, уровень профилактики), климато-географические и экологические (содержание фтора в питьевой воде, качество питания, особенности климата региона проживания), гигиенические (качество и регулярность ухода за полостью рта), поведенческие (характер питания (избыток сахаров), вредные привычки (курение) [9, 10], биологические (общее состояние здоровья, иммунитет, наследственность), организационные (качество и охват населения профилактическими программами, гигиеническое просвещение) [11].

Стоматологическая заболеваемость взрослого населения Российской Федерации в настоящее время остается одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения. С возрастом наблюдается увеличение распространенности кариеса зубов до 99,0-100,0%, заболеваний тканей пародонта до 98,0-99,0% [12, 13]. В последние годы значительно возросла заболеваемость некариозными поражениями твердых тканей зубов и достигла 72,9% [14]. Гигиеническое состояние полости рта и наличие сопутствующей соматической патологии является важным фактором в возникновении

и развитии основных стоматологических заболеваний [15-17].

Сопутствующие соматические заболевания (эндокринные, сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические и др.) часто оказывают прямое влияние на полость рта [18, 19]. В то же время стоматологическое здоровье влияет на соматический статус пациентов. Хронические очаги инфекции в полости рта (периодонтит, периостит) являются источником бактериемии и распространения инфекции по организму; повышают системное воспаление, что отягощает течение таких заболеваний, как атеросклероз, диабет, ревматоидный артрит; создают риск осложнений при беременности.

Важное значение в формировании стоматологического и соматического статуса человека имеют экологические и социальные факторы, которые могут играть существенную роль как в этиологии, так и в патогенезе различных форм стоматологической патологии.

Цель исследования – определить стоматологический и соматический статус жителей Курска и Курской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено стоматологическое обследование 613 стоматологических пациентов (198 мужчин и 415 женщин) в возрасте от 18 до 89 лет, постоянно проживающих в Курске и Курской области (города Железнодорожск и Курчатов). При этом 213 человек (70 мужчин и 143 женщины) были жителями города Курска, 187 человек (64 мужчины и 123 женщины) – жителями Железнодорожска и 213 человек (64 мужчины и 149 женщин) – жителями Курчатова. 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.

Клиническое стоматологическое обследование включало в себя: 1) опрос больного (жалобы, симптомы заболевания), 2) внешний осмотр (конфигурация лица, состояние лимфатических узлов, функция височно-нижнечелюстного сустава), 3) обследование полости рта (оценка состояния слизистой оболочки преддверия и собственно полости рта, десны, языка, неба, дна полости рта, состояние твердых тканей, периапикальных тканей, подвижности зубов, типа прикуса, наличие и характер налета и зубного камня, наличие и состояние ортопедических и ортодонтических конструкций). Использовались данные дополнительных методов исследования (рентгенодиагностика, зондирование пародонтальных карманов, перкуссия и пальпация).

Проведена индексная оценки состояния твердых тканей зубов, тканей пародонта и гигиенического состояния полости рта с помощью следующих индексов: КПУ (кариозные, пломбированные, удаленные зубы), РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс), СРITN, упрощенный гигиенический индекс (ОHI-S) J.C. Green, J.R. Vermillion [20, 21]. Данные о сопутствующей соматической патологии выясняли из анамнеза пациентов, амбулаторных карт, лабораторных данных и консультативных заключений специалистов разного медицинского профиля.

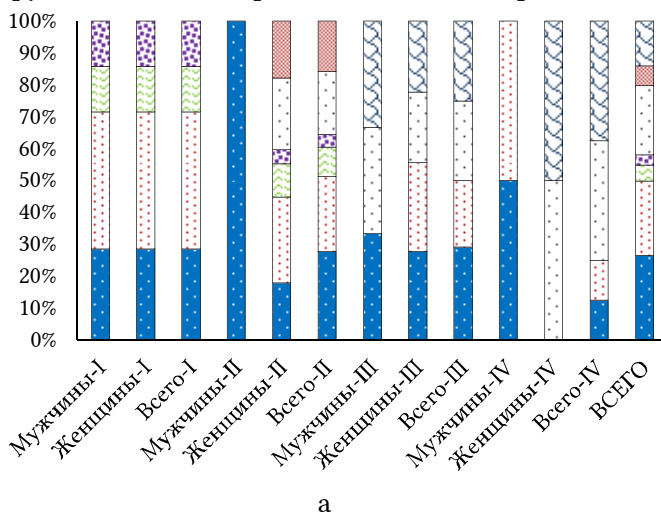
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), сравнение количественных переменных с использованием языка программирования R v.4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC; США). Качественные данные представлены в виде столбчатых диаграмм, а количественные в виде диаграмм «ящик с усами» бокс-плот, где центральная линия – медиана, границы ящика – межквартильный размах (1Q-3Q), границы «усов» – максимальное и минимальное значения в выборке. Нормальность распределения для количественных данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, равенство дисперсий – критерия Левене. Оценка значимости различий между группами с различными сопутствующими заболеваниями проводилась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При достижении его критического значения ($p < 0,05$) проводили апостериорные попарные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бенджамина-Хохберга. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что 79% обследованных пациентов в городе Курске имели сопутствующую соматическую патологию, причем в 42% случаев это были лица молодого возраста, в 75% – среднего возраста, а в 100% случаев – лица пожилого и старческого возраста. В Железнодорожске в 80% случаев у пациентов отмечалось наличие соматических заболеваний, из них 71% случаев – у лиц молодого возраста, 72% случаев – среднего возраста, 78% – пожилого и 100% – у лиц старческого возраста. У жителей Курчатова сопутствующие соматические заболевания выявлены в 83% случаев, из которых 56% – лица молодого возраста, 76% – среднего и 100% – пожилого и старческого возраста.

У жителей Курска в молодом возрасте преобладающими болезнями были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастрит, язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), холецистит – (9% случаев) и сердечно-сосудистые заболевания (ССС) – артериальная гипертензия (АГ), гипертоническая болезнь (ГБ) – (6%), реже встречались вегето-сосудистая дистония (ВСД) (3%). В среднем возрасте у пациентов Курска преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (21%) и ЖКТ (18%), а также сахарный диабет (СД) и бронхиальная астма (БА) – 15 и 12% случаев соответственно. В пожилом и старческом возрасте у обследованных пациентов Курска самыми частыми соматическими заболеваниями были болезни сердечно-сосудистой системы – АГ, ГБ и ишемическая болезнь сердца (ИБС), на втором месте – сахарный диабет (18 и 9% соответственно) и третьем месте – заболевания ЖКТ (15 и 3% соответственно) (рис. 1а).

У обследованных пациентов всех возрастных групп в Железногорске чаще всего встречались



заболевания ССС и ЖКТ, а также сахарный диабет. Однако у лиц молодого и среднего возраста более велика частота встречаемости этих заболеваний (АГ, ГБ – 23 и 15%, ЖКТ – 18 и 13%, СД – 11 и 14% случаев соответственно) по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста, а также отмечаются случаи бронхиальной астмы (8 и 5% соответственно) (рис. 1б).

У жителей Курчатова в молодом возрасте самой частой патологией были болезни ЖКТ (12%), на втором месте – заболевания сердечно-сосудистой системы (9%), на третьем месте – бронхиальная астма (3%) и пиелонефрит (3% случаев). В среднем возрасте значительно чаще, чем у пациентов других возрастных групп из Курчатова, наблюдались АГ и ГБ (26%), а затем – заболевания ЖКТ (14%), СД (13%) и БА (10% случаев). В пожилом и старческом возрасте преобладающими заболеваниями были АГ, ГБ и ИБС, на втором месте – сахарный диабет (13 и 6% соответственно), а на третьем – болезни ЖКТ (10 и 2% случаев соответственно) (рис. 1с).

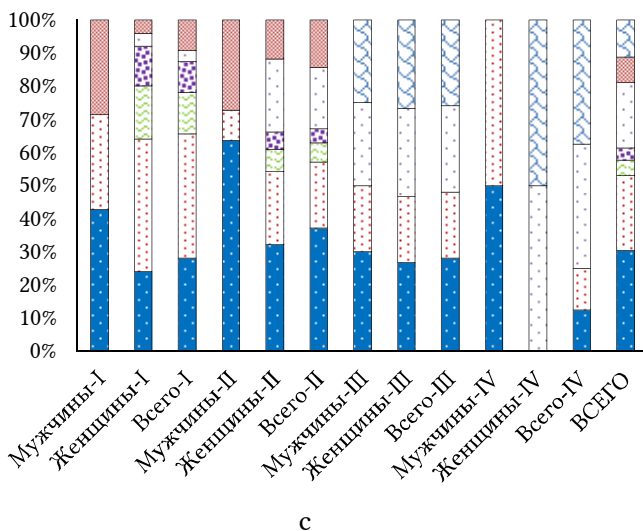
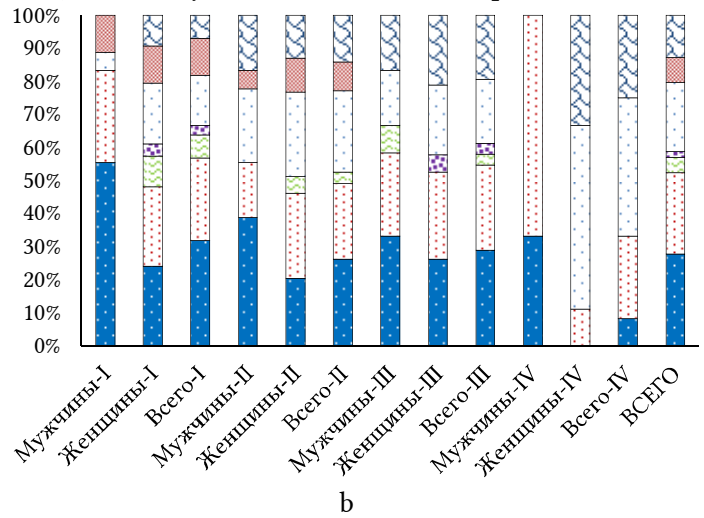


Рис. 1. Структура сопутствующей соматической патологии у жителей г. Курска (а), г. Железногорска (б) и г. Курчатова (с) в зависимости от пола и возраста.

Fig. 1. The structure of concomitant somatic pathology in residents of Kursk (a), Zheleznogorsk (b) and Kurchatov (c), depending on gender and age.

При определении стоматологического статуса пациентов проведена индексная оценка состояния твердых тканей, пародонта, а также гигиенического состояния полости рта. У стоматологических пациентов Курска молодого возраста индекс КПУ составил 10,63 (мужчины 10,50; женщины 10,75), среднего возраста – 13,83 (мужчины 13,04; женщины 14,62), пожилого – 11,71 (мужчины 12,67; женщины 10,75), старческого – 20,33 (мужчины 18,00; женщины 22,67) (рис. 2а). У обследованных лиц из Железногорска в молодом возрасте индекс КПУ в среднем составил 10,35 (мужчины 10,50; женщины 10,20), среднем возрасте – 14,45 (мужчины 14,00; женщины 14,90), пожилом – 14,30 (мужчины 13,30; женщины 15,30) и старческом возрасте – 20,35 (мужчины 18,00; женщины 22,70) (рис. 2б). Индекс КПУ у пациентов Курчатова молодого возраста равен 10,68 (мужчины 10,60; женщины 10,75), среднего возраста – 14,60 (мужчины 14,50; женщины 14,70), пожилого – 15,12 (мужчины 15,50; женщины 14,74), старческого – 21,50 (мужчины 20,30; женщины 22,70) (рис. 2с).

Индекс РМА, оценивающий состояние тканей пародонта, для пациентов, являющихся жителями Курска, равен в молодом возрасте 30% (мужчины 37%; женщины 23%), в среднем возрасте – 29% (мужчины 30%; женщины 28%), в пожилом – 43% (мужчины 41%; женщины 45%) и старческом возрасте – 46% (мужчины 47%; женщины 46%) (рис. 3а). Для пациентов из Железногорска индекс РМА имел следующие средние значения: молодой возраст – 28% (мужчины 36%; женщины 19%), средний – 44% (мужчины 42%; женщины 46%), пожилой – 43% (мужчины 41%; женщины 45%), старческий возраст – 46% (мужчины 47%; женщины 46%) (рис. 3б). У обследованных лиц, проживающих в городе Курчатове, индекс РМА в молодом возрасте равен 28% (мужчины 35%; женщины 21%), в среднем – 30% (мужчины 31%; женщины 29%), в пожилом – 43% (мужчины 42%; женщины 44%) и старческом возрасте – 45% (мужчины 46%; женщины 44%) (рис. 3с).

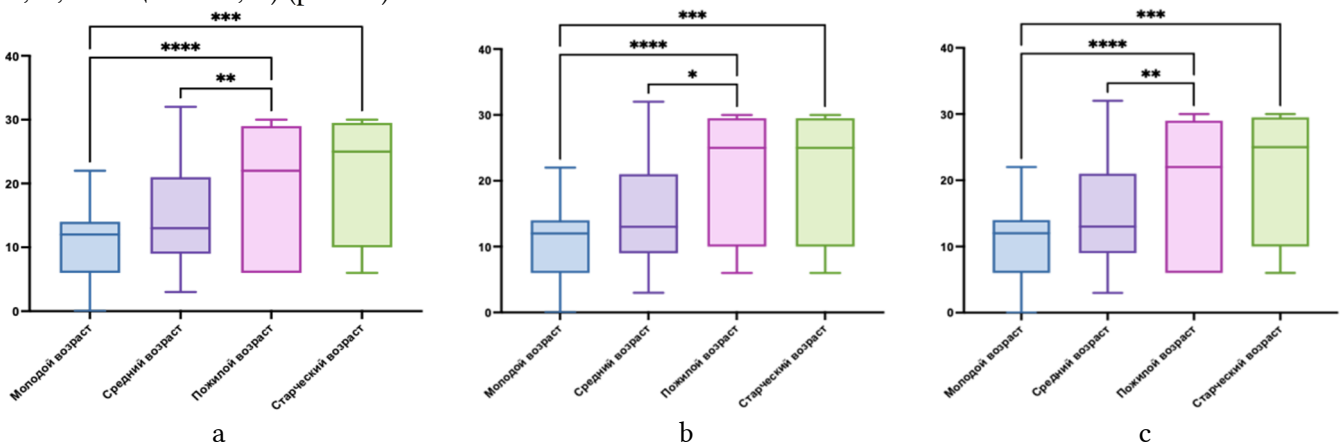


Рис. 2. Значения индекса КПУ в зависимости от возрастной группы пациентов: а – г. Курск, б – г. Железногорск, с – г. Курчатов.

Fig. 2. KPI index values depending on the age group of patients: a – Kursk, b – Zheleznogorsk, c – Kurchatov.

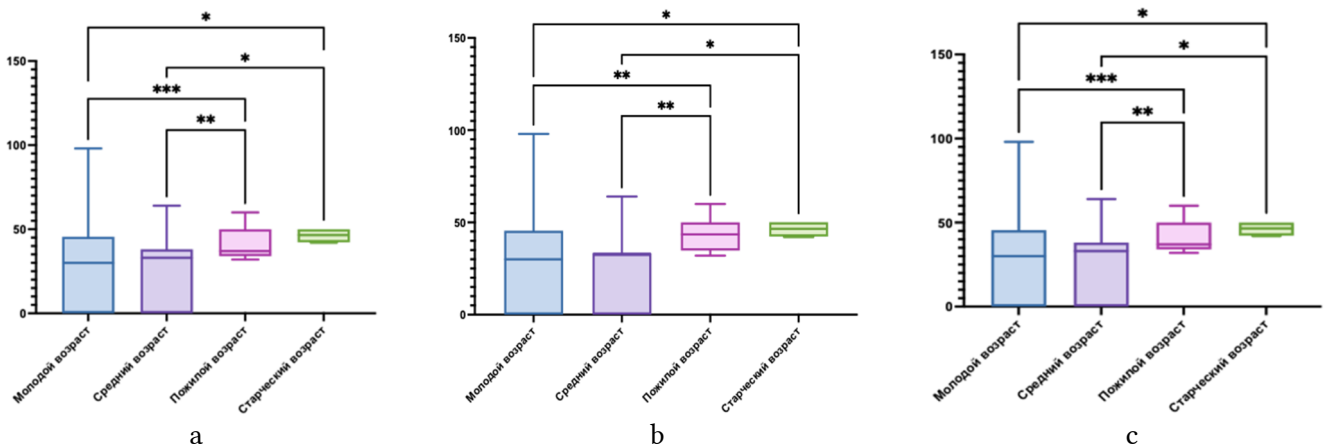


Рис. 3. Значения индекса РМА в зависимости от возрастной группы пациентов: а – г. Курск, б – г. Железногорск, с – г. Курчатов.

Fig. 3. PMA index values depending on the age group of patients: a – Kursk, b – Zheleznogorsk, c – Kurchatov.

Индекс CPITN, определяющий нуждаемость в лечении болезней пародонта, для пациентов Курска составил в молодом возрасте 1,38 (мужчины 1,49; женщины 1,26), в среднем возрасте – 1,42 (мужчины 1,41; женщины 1,42), в пожилом – 1,66 (мужчины 1,85; женщины 1,46) и старческом возрасте – 1,70 (мужчины 2,05; женщины 1,35) (рис. 4а). Для пациентов, проживающих в Железногорске, индекс CPITN имел следующие средние значения: молодой возраст – 1,29 (мужчины 1,50; женщины 1,08), средний возраст – 1,40 (мужчины 1,33; женщины 1,47), пожилой – 1,60 (мужчины 1,80; женщины 1,40), старческий возраст – 1,72 (мужчины 2,05; женщины 1,38) (рис. 4б). У обследованных лиц из Курчатова индекс CPITN в молодом возрасте равен 1,34 (мужчины 1,44; женщины 1,24), в среднем возрасте – 1,41 (мужчины 1,40; женщины 1,42), в пожилом – 1,61 (мужчины 1,80; женщины 1,42) и старческом возрасте – 1,58 (мужчины 1,75; женщины 1,40) (рис. 4с).

Гигиенический индекс (ОHI-S) по J.C. Green, J.R. Vermillion, который оценивает наличие мягкого налета и зубного камня на поверхности зубов, для жителей Курска молодого возраста показал следующие средние значения 1,13 (мужчины 0,88; женщины 1,38), среднего возраста – 1,69 (мужчины 1,58; женщины 1,79), пожилого – 1,21 (мужчины 1,12; женщины 1,29), старческого возраста – 1,30 (мужчины 1,50; женщины 1,10) (рис. 5а). Индекс ОHI-S у пациентов из Железногорска равен в молодом возрасте 1,19 (мужчины 0,94; женщины 1,43), в среднем возрасте – 1,66 (мужчины 1,52; женщины 1,80), в пожилом – 1,22 (мужчины 1,14; женщины 1,30) и старческом возрасте – 1,30 (мужчины 1,50; женщины 1,10) (рис. 5б). Для проживающих в городе Курчатове пациентов индекс ОHI-S составлял в молодом возрасте 1,20 (мужчины 0,95; женщины 1,45), в среднем возрасте – 1,72 (мужчины 1,65; женщины 1,79), в пожилом – 1,23 (мужчины 1,18; женщины 1,28) и старческом возрасте – 1,23 (мужчины 1,34; женщины 1,12) (рис. 5с).

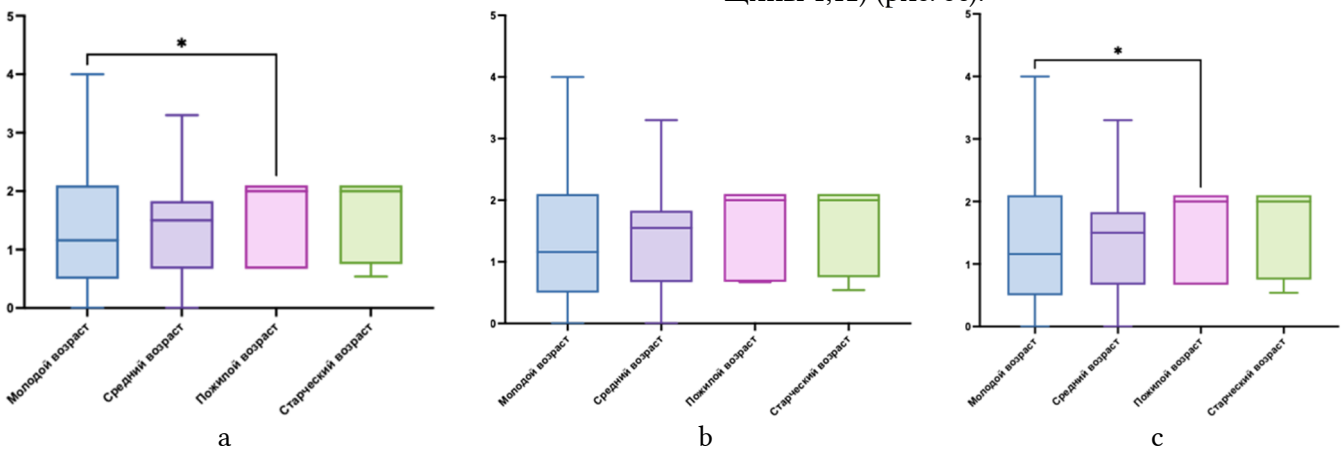


Рис. 4. Значения индекса CPITN в зависимости от возрастной группы пациентов: а – г. Курск, б – г. Железногорск, с – г. Курчатов.

Fig. 4. CPITN index values depending on the age group of patients: а – Kursk, b – Zheleznogorsk, c – Kurchatov.

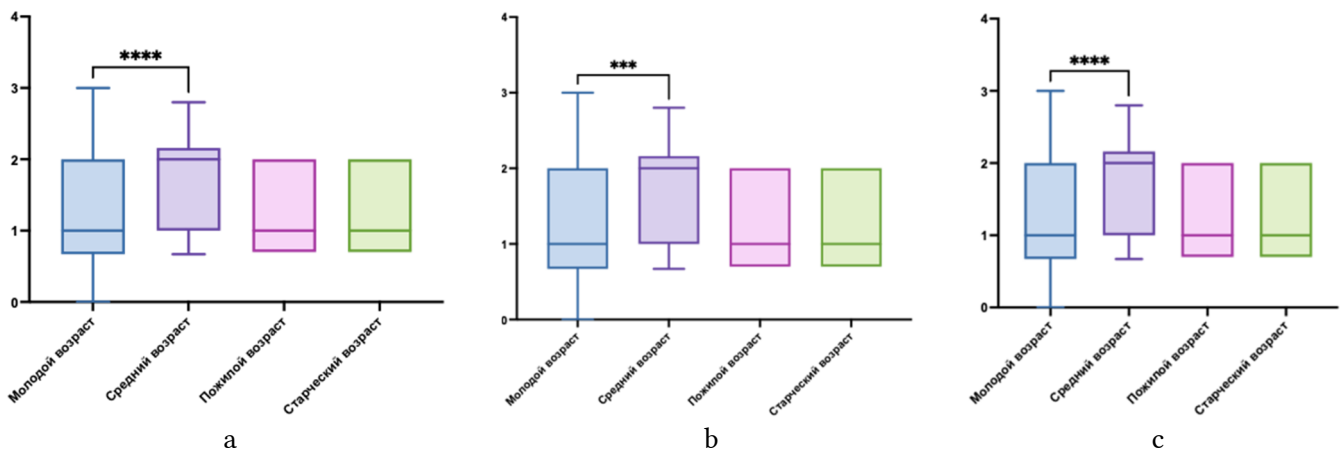


Рис. 5. Значения индекса ОHI-S в зависимости от возрастной группы пациентов: а – г. Курск, б – г. Железногорск, с – г. Курчатов.

Fig. 5. OHI-S index values depending on the age group of patients: а – Kursk, b – Zheleznogorsk, c – Kurchatov.

При оценке индекса ОНI-S у пациентов г. Курска показано (рис. 6а), что его медианное значение было значимо выше по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с артериальной гипертензией, вегето-сосудистой дистонией, гастритом, сахарным диабетом и хроническим пиелонефритом в 2,1 раза ($p < 0,01-0,001$). Значимых различий по индексам РМА, КПУ и СРITN не установлено.

Среди стоматологических пациентов г. Железногорска с сопутствующими соматическими заболеваниями значимых различий медианного значения индексов ОНI-S, РМА, КПУ и СРITN выявлено не было.

Установлено, что индекс ОНI-S у обследованных пациентов г. Курчатова был значимо выше у лиц с артериальной гипертензией, вегето-сосудистой дистонией, гастритом, сахарным диабетом и хроническим пиелонефритом. Его медианные значения были выше в 2,0 раза ($p < 0,01-0,001$) по сравнению с пациентами, у которых сопутствующие заболевания не отмечались (рис. 6б). При этом индексы РМА, КПУ и СРITN значимо не отличались.

Средние значения индекса КПУ у жителей Курска составляют 14,13, Железногорска – 14,86 и Курчатова – 15,48. Согласно данным индекса КПУ, у обследованных лиц разного возраста, постоянно проживающих в исследуемых городах, II степень активности кариеса ($16 < \text{КПУ} < 9$, субкомпенсированная форма) выявлена преимущественно в молодом, среднем и пожилом возрасте. В старческом возрасте наблюдается III степень активности кариеса ($\text{КПУ} > 16$, декомпенсированная форма). При анализе отдельных компонентов индекса КПУ оказалось, что уже в молодом возрасте у пациентов были удалены зубы по поводу осложнений кариеса, и впослед-

ствии компонент «У» значительно возрастал, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Изучение состояния гигиены полости рта у обследованных лиц с помощью индекса гигиены J.C. Green, J.R. Vermillion (ОНI-S) выявило удовлетворительный уровень гигиены у пациентов молодого, пожилого и старческого возраста, неудовлетворительный уровень гигиены полости рта наблюдался у лиц среднего возраста.

При оценке тяжести клинического состояния тканей пародонта с целью определения оптимального лечения с помощью индекса РМА в молодом и среднем возрасте выявлена начальная стадия воспалительного процесса, а в пожилом и старческом – средняя стадия патологии пародонта.

Согласно данным индекс СРITN, большинству обследованных пациентов всех возрастных групп (особенно в молодом и среднем возрасте) требовалось удаление зубных отложений и гигиена полости рта; в отдельных случаях (преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста) – удаление зубных отложений и комплексная терапия (лоскутные операции, ортопедическое лечение).

Известно, что возраст пациента оказывает выраженное влияние на соматический статус, приводя к постепенной, прогрессирующей потере функций и повышению уязвимости организма [22]. Однако этот процесс не является фатально запрограммированным. Здоровый образ жизни (регулярная физическая активность, сбалансированное питание, отказ от вредных привычек, когнитивная тренировка, социальная активность) может значительно замедлить негативные возрастные изменения, отодвинуть наступление болезней и сохранить высокое качество жизни даже в пожилом и старческом возрасте.

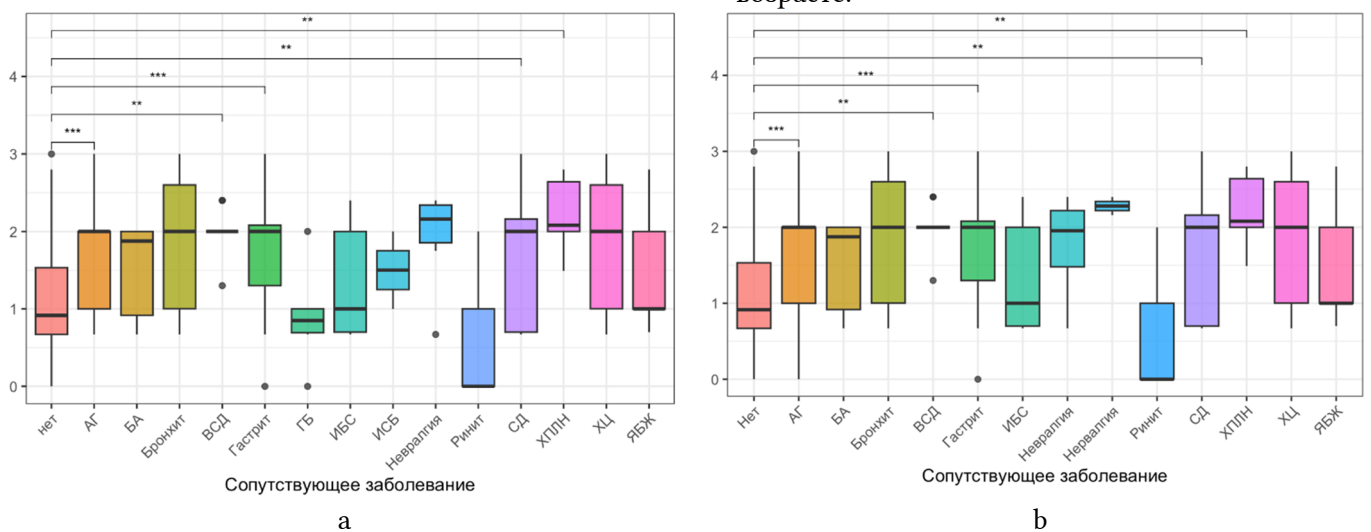


Рис. 6. Индекс ОНI-S у пациентов г. Курска (а) и Курчатова (б) с различной сопутствующей соматической патологией.

Fig. 6. OHI-S index in patients from Kursk (a) and Kurchatov (b) with various concomitant somatic pathology.

Возраст является одним из ключевых факторов, определяющих соматический статус человека [23]. Влияние это комплексное, прогрессирующее и затрагивает все уровни организации организма (от молекулярного и клеточного до уровня органов и систем организма).

Наличие соматических заболеваний в анамнезе отмечается у 79% пациентов из Курска, 80% – из Железногорска и 83% – Курчатова, при этом во всех городах преобладали лица пожилого и старческого возраста обоего пола. У большинства обследованных пациентов наблюдалась множественная сопутствующая соматическая патология (коморбидные состояния). Количество заболеваний у одного больного варьировало от 2 до 8.

Известно, что гипергликемия при сахарном диабете приводит к высокому риску пародонтита (тяжелого, быстро прогрессирующего), плохому заживлению ран (после удаления зубов, имплантации), кандидозу, ксеростомии из-за нарушения микроциркуляции, снижения иммунитета и изменения состава слюны [24, 25]. Заболевания щитовидной железы могут вызывать остеопороз челюстных костей, кариес, пародонтит, задержку прорезывания зубов. Атеросклероз и гипертония ухудшают кровоснабжение тканей пародонта, усугубляя пародонтит. Нарушения всасывания (например, при колитах) ведут к дефициту кальция, витаминов D, K, группы B, что ослабляет эмаль и ткани пародонта. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приводит к забросу кислоты в полость рта, что вызывает разрушение твердых тканей зуба кариозного и некариозного характера (например, эрозия эмали). Лейкозы проявляются кровоточивостью десен, язвами, гиперплазией десны. Анемии могут приводить к атрофии слизистой оболочки, парестезиям, нарушению вкуса. Неврологические и психические заболевания затрудняют проведение гигиены полости рта. Депрессия, тревожные расстройства могут сопровождаться бруксизмом, приводящим к патологической повышенной стираемости зубов.

Необходимо учитывать, что многие лекарственные препараты, которые пациенты принимают при наличии соматической патологии, имеют оральные побочные эффекты [26]. Например, антигистаминные препараты, диуретики, антидепрессанты вызывают ксеростомию; антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов могут вызывать гиперплазию десны; ингаляционные кортикостероиды при неправильном применении (при астме) способствуют кандидозу.

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно заключить, что стоматологическое здоровье зависит от общего здоровья

организма, поэтому для повышения эффективности лечения и профилактики стоматологических заболеваний обосновано выполнение комплексной оценки соматического статуса.

В целях эффективности лечебно-профилактических стоматологических мероприятий у пациентов различных возрастных групп, проживающих в Курске и Курской области, необходимы: 1) интегративный подход (нужно учитывать общее состояние здоровья пациента, собирая полный анамнез, включая все хронические заболевания и принимаемые лекарственные препараты); 2) междисциплинарное взаимодействие (лечение пациентов с сопутствующей соматической патологией, особенно тяжелой, требует согласованной тактики со специалистами разного медицинского профиля (терапевтом, кардиологом, эндокринологом и др.); 3) профилактика и раннее выявление заболеваний (регулярные стоматологические профилактические осмотры важны не только для стоматологического здоровья, но и для ранней диагностики системных заболеваний, первые признаки которых часто появляются в полости рта); 4) особый протокол ведения для пациентов из групп риска (например, перед химиотерапией, хирургическими операциями), обязательна санация полости рта для ликвидации всех очагов инфекции; 5) персонализированный подход к индивидуальной гигиене и стоматологическому просвещению пациентов (подбор индивидуальных предметов и средств гигиены полости рта с учетом клинической ситуации и потребностей пациента).

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.

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

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

- Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. *Профилактическая стоматология*. Москва: Практическая медицина. 2024. 540 с. [Kuzmina E.M., Yanushevich O.O., Kuzmina I.N. *Preventive dentistry*. Moscow: Practical medicine. 2024. 540 p. (in Russ.).]
- Булкина Н.В. Патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. *Институт стоматологии*. 2010;(2):28-31 [Bulkina N.V. Pathogenetic interrelation and interaction of inflammatory periodontal diseases with pathology of the cardiovascular system and gastrointestinal tract. *Institute of Dentistry*. 2010;(2):28-31 (in Russ.).] EDN: MWCQRP.
- Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта. *Пародонтология*. 2019;24(2):127-131 [Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Nesterova M.M., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Multiple chronic systemic diseases and periodontal pathology. *Parodontologiya*. 2019;24(2):127-131 (in Russ.).] DOI: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-127-131. EDN: XMULKD.
- Грудянов А.И., Ткачева О.Н., Аврамова Т.В. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Стоматология*. 2017;96(1):4-7 [Grudyanov A.I., Tkacheva O.N., Avramova T.V. Interrelation of periodontitis and diseases of the cardiovascular system. *Stomatologiya*. 2017;96(1):4-7 (in Russ.).] DOI: 10.17116/stomat20179614-7. EDN: YGDHNV.
- Воробьев М.В. Состояние полости рта как фактор развития болезней желудочно-кишечного тракта. *Dental Forum*. 2012;(5):37 [Vorobyov M.V. The state of the oral cavity as a factor in the development of diseases of the gastrointestinal tract. *Dental Forum*. 2012;(5):37 (in Russ.).] EDN: PGWNZX.
- Юдина Н.А., Остапенко Е.Н. Стоматологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;2(20):113-117 [Yudina N.A., Ostapenko E.N. Dental status of patients with coronary artery disease. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2009;2(20):113-117 (in Russ.).] EDN: VCHHGVю
- Успенская О.А., Фадеева И.И. Особенности стоматологического статуса у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(1):63-67 [Uspenskaya O.A., Fadeeva I.I. Features of dental status in patients with oncological diseases. *Actual problems in dentistry*. 2019;15(1):63-67 (in Russ.).] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-63-67. EDN: QKWNPB.
- Beck J.D., Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2005;76(11):2089-2100. DOI: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2089.
- Орехова Л.Ю., Косова Е.В., Косов С.А., Петров А.А. Изменение микроциркуляции тканей пародонта у лиц молодого возраста под влиянием табакокурения. *Пародонтология*. 2018;23(1):15-18 [Orekhova L.Yu., Kosova E.V., Kosov S.A., Petrov A.A. Changes in microcirculation of periodontal tissues in young people under the influence of tobacco smoking. *Parodontologiya*. 2018;23(1):15-18 (in Russ.).] DOI: 10.25636/PMP.1.2018.1.3. EDN: XNSCMX.
- Comer D.M., Elborn J.S., Ennis M. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *BMC Pulm Med*. 2014;14:32. DOI: 10.1186/1471-2466-14-32.
- Токмакова С.И., Кузикова В.А., Бондаренко О.В., Воблова Т.В., Мокренко Е.В. Качество оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта при сопутствующей соматической патологии. *Клиническая стоматология*. 2022;25(1):122-129 [Tokmakova S.I., Kuzikova V.A., Bondarenko O.V., Voblova T.V., Mokrenko E.V. Quality of care for patients with inflammatory periodontal diseases with concomitant somatic pathology. *Clinical dentistry (Russia)*. 2022;25(1):122-129 (in Russ.).] DOI: 10.37988/1811-153X_2022_1_122. EDN: ZUXJEJ.
- Кузьмина Э.М. Современные подходы к профилактике кариеса зубов. *Dental Forum*. 2011;(2):2-8 [Kuzmina E.M. Modern approaches to the prevention of dental caries. *Dental Forum*. 2011;(2):2-8 (in Russ.).] EDN: NRLHXX
- Улитовский С.Б., Алексеева Е.С., Васянина А.А. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения. *Пародонтология*. 2015;20(3):33-36 [Ulitskiy S.B., Alekseeva E.S., Vasjanina A.A. Periodontology problems and modern ways of their solutions. *Parodontologiya*. 2015;20(3):33-36 (in Russ.).] EDN: UNFAIN.
- Федоров Ю.А., Дрожжина В.А. *Некариозные поражения зубов*. Клиническая стоматология под ред. А.К. Иорданишвили. Москва: Медицинская книга, 2010:241-272 с. [Fedorov Yu.A., Drozhzhina V.A. *Non-carious dental lesions*. Clinical dentistry, edited by A.K. Iordanishvili. Moscow: Medical book, 2010:241-272 (in Russ.).]
- Александров М.Т., Олесова В.Н., Дмитриева Е.Ф. Проблемные вопросы оценки гигиенического состояния полости рта и их клиническое решение. *Стоматология*. 2022;99(4):21-26 [Alexandrov M.T., Olesova V.N., Dmitrieva E.F. Problematic issues of assessing the hygienic condition of the oral cavity and their clinical solution. *Stomatologiya*. 2022;99(4):21-26 (in Russ.).] DOI: 10.17116/stomat20209904121. EDN: LTSRGT.
- Улитовский С.Б., Васянина А.А., Калинина О.В., Алексеева Е.С., Леонтьев А.А., Панкратьева Л.И., Шевцов А.В., Гулиева А.Ю. и др. Изучение динамики гигиенического, пародонтологического и стоматологического статусов у различных групп населения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2019;26(4):49-55 [Ulitskiy S.B., Vasyanina A.A., Kalinina O.V., Alekseyeva YE.S., Leont'yev A.A., Pankrat'yeva L.I., Shevtsov A.V., Guliyeva A.Yu., et al. The study of the dynamics of hygienic, periodontal and dental status in various population groups. *The scientific notes of the Pavlov University*. 2019;26(4):49-55 (in Russ.).] DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-4-49-55. EDN: DJMNGK.

17. Чиркова Н.В., Плутахина А.А., Петросян А.Э., Андреева Е.А., Бобешко М.Н. Оценка эффективности комплексного лечения и комплаентности пациентов с заболеваниями тканей пародонта. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2020;19(4):78-89. [Chirkova N.V., Plutakhina A.A., Petrosyan A.E., Andreyeva Ye.A., Bobeshko M.N. Evaluation of the effectiveness of complex treatment and compliance of patients with periodontal tissue diseases. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2020;19(4):78-89 (in Russ.)]. DOI: 10.36622/VSTU.2020.19.4.006. EDN: LMPIFD.
18. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2004;83(3):6-11 [Gorbacheva I.A., Kirsanov A.I., Orekhova L.Yu. The unity of systemic pathogenetic mechanisms in diseases of internal organs associated with generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2004;83(3):6-11 (in Russ.)].
19. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;(2):25-27 [Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. Interrelation of dental and somatic diseases. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2016;(2):25-27 (in Russ.)]. EDN: WYBZWP.
20. Адамчик А.А., Лапина Н.В., Таиров В.В., Иващенко В.А., Байбакова О.В., Бондаренко А.Н. *Методики индексной оценки состояния твердых тканей зуба и тканей пародонта*. Краснодар: Издательство КубГМУ, 2022. 135 с. [Adamchik A.A., Lapina N.V., Tairov V.V., Ivashchenko V.A., Baybakova O.V., Bondarenko A.N. *Methods of index assessment of the condition of dental hard tissues and periodontal tissues*. Krasnodar: KubSMU Publishing House, 2022. 135 p. (in Russ.)].
21. Подопригра А.В., Чиркова Н.В., Евдокимова А.Ю., Вечеркина Ж.В., Попова Э.В., Морозов А.Н. Комплексная оценка состояния полости рта у пациентов молодого возраста с использованием упрощенного индекса гигиены и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. *Стоматология*. 2024;(7):1-7 [Podoprigora A.V., Chirkova N.V., Yevdokimova A.Yu., Vecherkina Zh.V., Popova E.V., Morozov A.N. Comprehensive assessment of the oral cavity in young patients using the simplified hygiene index and the papillary-marginal-alveolar index. *Stomatologiya*. 2024;(7):1-7 (in Russ.)]. DOI: 10.60797/IRJ.2024.145.82. EDN: HVIENH.
22. Куличенко Л.Л., Ивахненко И.В. Характеристика соматической патологии у людей пожилого и старческого возраста. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;(1):88-90 [Kulichenko L.L., Ivakhnenko I.V. Characteristics of somatic pathology in elderly and senile people. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2012;(1):88-90 (in Russ.)]. EDN: SJMXRF.
23. Полякова О.Б., Бонкало Т.И. *Соматическое здоровье*. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2024. 108 с. [Polyakova O.B., Bonkalo T.I. *Somatic health*. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2024. 108 p. (in Russ.)].
24. Макеева М.К. Значение индивидуальной гигиены полости рта для пациентов с пародонтитом и сахарным диабетом. *Клиническая стоматология*. 2011;(3):40-42 [Makeeva M.K. The importance of individual oral hygiene for patients with periodontitis and diabetes mellitus. *Clinical dentistry*. 2011;(3):40-42 (in Russ.)]. EDN: TBCWSR.
25. Аракелян М.Г., Тамбовцева Н.В., Арзуканян А.В. Основные причины и клинические проявления ксеростомии. *Российский стоматологический журнал*. 2016;20(2):74-78 [Arakelyan M.G., Tambovtseva N.V., Arzukanyan A.V. The main causes and clinical manifestations of xerostomia. *Russian Dental Journal*. 2016;20(2):74-78 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1728-28022016;20(2)74-78. EDN: VXVWWP.
26. Мазур И.П., Косенко К.Н. Влияние лекарственных препаратов на состояние здоровья полости рта. *Современная стоматология*. 2008;(3):179-187 [Mazur I.P., Kosenko K.N. The effect of drugs on oral health. *Sovremennaya stomatologiya*. 2008;(3):179-187 (in Russ.)]. EDN: VSXYJ.

Поступила в редакцию 02.04.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Тишков Д.С., Пихур О.Л., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О. Особенности стоматологического и соматического статуса жителей Курска и Курской области. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):84-93. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/10. EDN: PCELHX.

FEATURES OF DENTAL AND SOMATIC STATUS OF RESIDENTS OF KURSK AND 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 – to determine the dental and somatic status of residents of Kursk and the Kursk region.

Materials and methods. A dental examination and a study of concomitant somatic pathology were performed in 613 dental patients (198 men and 415 women) aged 18 to 89 years, permanently residing in Kursk and the Kursk region (the cities of Zheleznogorsk and Kurchatov). The data was processed statistically.

Results. The results obtained made it possible to identify the features of the condition of the hard teeth tissues and periodontal tissues, the hygienic condition of the oral cavity in residents of the Kursk region belonging to different age groups, as well as to determine the effect of the somatic status of patients on the level of dental morbidity.

Conclusion. The conducted research is the theoretical basis for the development of therapeutic and preventive measures aimed at improving the dental health of the population, taking into account concomitant somatic diseases and regional living conditions of patients.

Keywords: dental status; somatic status; age; gender; region of residence.

Tishkov Denis S. – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic 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.

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.

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

Tishkov D.S. – development of the concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing text, statement of the manual; Pikhur 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 02.04.2025

Accepted 25.10.2025

For citation: Tishkov D.S., Pikhur O.L., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O. Features of dental and somatic status of residents of Kursk and Kursk region. *Humans and their health*. 2025;28(4):84–93. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/10. EDN: PCELHX.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА РЕСВЕРАТРОЛА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

© Должиков А.А., Шевченко О.А.

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

Цель – исследование морфологических изменений костного мозга, тимуса и селезенки при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе и его терапии ресвератролом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 15 самках крыс Вистар. Модель постменопаузального остеопороза создавали двусторонней овариоэктомией со сроком наблюдения 28 суток. Терапию ресвератролом в экспериментальной группе проводили его ежедневным внутривнутрибрюшинным введением в дозе 2 мг/кг на протяжении такого же срока наблюдения. Проведены гистологическое и денситометрическое исследования проксимальной половины бедренной кости, гистологическое и иммуногистохимическое исследования тимуса, селезенки с компьютерным анализом изображений и морфометрией.

Результаты. Двусторонняя овариоэктомия у экспериментальных животных – крыс Вистар через 4 недели после овариоэктомии вместе с остеопоротическим поражением приводит к усилению пролиферации кортикальных тимоцитов, сопровождаемой активацией ретикулоэпителиального микроокружения, усилением миграции активированных (CD45RO+) тимоцитов в селезенку, активации В-лимфоцитопоэза в костном мозге и селезенке. При терапии ресвератролом уменьшается выраженность морфологических проявлений активации Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

Заключение. При формировании костных изменений остеопоротического типа, вызванных у экспериментальных животных – крыс Wistar, гипозестрогенной на протяжении 4 недель, в костном мозге, тимусе и селезенке развиваются морфологические изменения, свидетельствующие о Т- и В-клеточной активации в иммунной системе. Терапия ресвератролом на протяжении периода эстрогенной депривации наряду с остеопротективным и остеорепаративным эффектами оказывает негативное модулирующее действие на иммунные структуры, что может быть одним из путей снижения остеорезорбтивной активности остеокластов.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; иммунная система; ресвератрол.

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

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

Среди проблем и направлений изучения механизмов развития остеопороза (ОП) и разработки соответствующих фармакотерапевтических средств наиболее современными являются исследования роли иммунных механизмов. Хотя первые представления о взаимосвязях костной ткани и иммунной системы возникли еще в 1980-х годах, современные концепции оформились в первое десятилетие нынешнего века. Накопление экспериментальных и клинических данных привело к формированию отдельной области исследований – остеоиммунологии, основополагающей для которой является всего трехстраничная публикация Arron J.R. и Choi Y. [1]. В ней на основе недавних предшествовавших исследований рассмотрена роль Т-лимфоцитов, определяющих баланс между RANK/RANKL, активирующей остеокластическую резорбцию, и развитие факторами, сдерживающими ее чрезмерную активность, и сформулировано само понятие об остеоиммунологии. К настоящему времени накоплен чрезвычайно большой объем информации по частным аспектам участия иммунных механизмов в регуляции костного го-

меостаза и оформились основные концептуальные положения. Однако актуальность сохраняется в направлении исследования иммунных механизмов при нарушениях костного ремоделирования и их фармакокоррекции. Первоначальные исследования были закономерно связаны с воспалительной патологией костей и суставов, а из клеточных мишеней в первую очередь рассматривались и рассматриваются остеокласты, которые, будучи костными представителями моноцитарно-макрофагальной системы, непосредственно или опосредованно через остеобласты или костномозговые элементы регулируются широким спектром иммунных факторов. Имеющиеся данные показывают, что взаимосвязи между костными элементами и иммунными факторами достаточно сложны, и кроме прямых путей влияния на остеокластогенез большее значение могут иметь опосредованные, например, реализуемые через остеобласты [2, 3] Кроме этого, показано, что остеобласты вместе с другими стромальными клетками костного мозга выделяют важные цитокины и факторы роста, которые стимулируют остеокластическую детерми-

нацию гемопоэтических предшественников [4], а дефицит эстрогенов вызывает потерю костной массы за счет усиления выработки цитокинов иммунными клетками [5]. В условиях фармакологических воздействий при остеодеструктивной патологии эти механизмы могут оказаться еще более сложными, да и сами фармакологические эффекты требуют изучения.

Ранее нами установлено влияние растительного полифенола ресвератрола на процессы детерминации и дифференцировки костномозговых предшественников при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе [6]. В связи с этим в данной работе поставлена цель изучения структурных проявлений влияния данного фармакологически активного агента на структурные проявления иммунных реакций в центральных (костный мозг, тимус) и периферических (селезенка) органах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 15 белых крысах-самках Wistar массой 280-300 г, соответствующих биологическому возрасту 6 месяцев – возрасту скелетной зрелости, который рекомендуется для начала подобных экспериментов с моделированием постменопаузального остеопороза [7].

Животные были рандомизированы на 3 равные группы.

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

2. Контрольная с моделированием постменопаузального остеопороза двусторонней овариоэктомией.

3. Экспериментальная с моделью ОП и ежедневным внутрибрюшинным введением ресвератрола на физрастворе в дозе 2 мг/кг.

Срок завершения эксперимента 4 недели выбран нами на основании предыдущих исследований [8], в которых показано, что остеопоротическое поражение в данной модели начинает формироваться с четырех недель и достигает полной картины к 8. Хирургические вмешательства выполнены под общей анестезией внутрибрюшинным введением золетила и медитина. На 28-й день на мультифункциональной лабораторной рентгеновской установке IN-VIVO MS FX PRO (Bruker; США) с системой молекулярной визуализации при помощи программного обеспечения – Bone Density Software выполняли денситометрию изучаемых частей скелета с оценкой минеральной плотности кости. После этого животных выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным нарко-

зом. Исследовали проксимальную часть бедренной кости от головки до середины диафиза, тимус и селезенку. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине «Histosafe». Декальцированный в жидкости «Surgipath DecalcifierII» (Leica, Германия) костный материал и органы автоматическим способом заливали в парафин с последующим изготовлением и окраской гистологических срезов толщиной 7 мкм гематоксилином и эозином и по Маллори. Для изучения тимуса и селезенки также применяли иммуногистохимические реакции по стандартным протоколам, используя поли- и моноклональные антитела. В тимусе реакцией на панцитокератин (клон AE1-AE3) выявляли ретикулоэпителиальные клетки. В селезенке реакцией на CD3 (полноклональные антитела) выявляли общую фракцию Т-лимфоцитов, а реакцией на CD45RO (клон UCHL1) субпопуляцию активированных клеток среди них. Основное гистологическое исследование с морфометрией проведено на цифровых аналогах препаратов, полученных с помощью системы сканирования и архивирования микропрепаратов Hamamatsu NanoZoomer-SQ Digital Slide Scanner (Япония). При необходимости детализации препараты изучали обычной световой микроскопией под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000» и программным обеспечением для морфометрии («McrAView 7.3.1.7», ЛОМО-микросистемы, Россия), используя объектив масляной иммерсии со 100-кратным увеличением.

При морфометрии в костях определяли толщину трабекул, доли костномозговых пространств, а в лимфоидных органах линейные параметры и удельные площади структурно-функциональных зон. Количественные данные регистрировали в электронных таблицах MS Excel со статистической обработкой по стандартным формулам. Статистическую значимость отличий в связи с нормальностью распределения признаков оценивали по критерию t Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом и гистологическом исследованиях тимуса и селезенки через 4 недели после билатеральной овариоэктомии выявлены изменения, свидетельствующие о влиянии гипоэстрогении на структурно-функциональный статус иммунной системы. Однако в большей степени они проявились и были нами оценены на микроскопическом уровне, чем макроскопически и органометрически. В первую очередь это связано с малочисленностью групп. Но не менее важен фактор морфологических

особенностей данных органов. В тимусе это определяется процессами акцидентальной инволюции с изменением трудно оцениваемого соотношения между паренхиматозым лимфоидным и фиброзно-жировым компонентами, а в селезенке с изменением степени кровенаполнения красной пульпы. Несколько (в 1,3-1,5 раза) увеличились линейные размеры тимуса (рис. 1), но при этом средняя относительная масса возросла всего на 0,8% и недостоверно.

Гистологически в тимусе обнаружены качественные (рис. 2) и морфометрические (рис. 3) изменения, достоверно свидетельствующие об активации Т-лимфоцитопоэза и миграции тимоцитов. Достоверно ($p=0,002$) до $152,2\pm 7,3$ мкм в сравнении с ложноперированными животными ($127\pm 3,3$) увеличилась толщина коркового вещества (рис. 3). Возросла плотность его клеточного состава за счет малых лимфоцитов, среди которых обнаруживались дискретно расположенные апоптотически измененные клетки, что отражает активность негативной селекции как компонента активного Т-лимфоцитопоэза.

Этим изменениям закономерно сопутствовали гиперплазия и функциональная активация ретикулоэпителиального микроокружения, что особенно отчетливо выявлено иммуногистохимически по экспрессии панцитокератина. Многие из РЭК отличались обильной оксифильной очагово вакуолизированной цитоплазмой, эухроматиновыми пузырьковидными ядрами с 1-2 крупными ядрышками, что соответствует фенотипу активированных секреторных клеток. В периферической части цитоплазмы наиболее крупных РЭК обнаруживались малые лимфоци-

ты, что характеризует их как «клетки-няньки». Удельная площадь мозгового вещества, напротив, с пограничной статистической значимостью ($p=0,04$) уменьшилась с $39,4\pm 1,8\%$ до $34,6\pm 1,4$. В нем обнаруживались немногочисленные мелкие эпителиальные тельца. Как признак миграции тимоцитов в кровоток в кортикомедуллярной зоне часто обнаруживались посткапиллярные венулы с картиной прохождения клеток через их стенки.

Селезенка макроскопически изменилась сходным образом. Внешне (рис. 1) она выглядела увеличенной за счет продольного размера. Но относительная средняя масса недостоверно увеличилась всего на 7%. Однако микроскопически (рис. 2f-h) обнаружены значимые особенности изменений ее белой пульпы, свидетельствующие о сдвигах в состоянии как Т-, так и В-клеточного иммунных компонентов, изменения которых оказались гетерогенными. Периартериальные/периартериоллярные лимфоидные муфты (влагалища) количественно изменились в меньшей степени. В серии с остеопорозом их ширина увеличилась всего на 4,8% без статистической значимости. Наиболее выраженные изменения обнаружены в маргинальной зоне. Ее ширина при остеопорозе достоверно ($p<0,01$) увеличилась на 42,1%. Граница с красной пульпой стала нечеткой из-за распространения в нее в виде «шлейфов» клеточных пластов с краев маргинальной зоны. В клеточном составе преобладали элементы с плазмоцитарной морфологией, среди которых обнаруживаются немногочисленные митотические фигуры. Значимые данные получены при иммуногистохимическом исследовании селезенки.



Рис 1. Макроскопические картины тимуса (верхний ряд) и селезенки (нижний ряд) у ложноперированных животных (препараты слева), через 4 недели после овариоэктомии (средние препараты) и через 4 недели после овариоэктомии и терапии ресвератролом (препараты справа).

Fig 1. Macroscopic pictures of thymus (upper row) and spleen (lower row) in sham-operated animals (left pictures), 4 weeks after ovariectomy (middle pictures) and 4 weeks after ovariectomy with resveratrol therapy (right pictures).

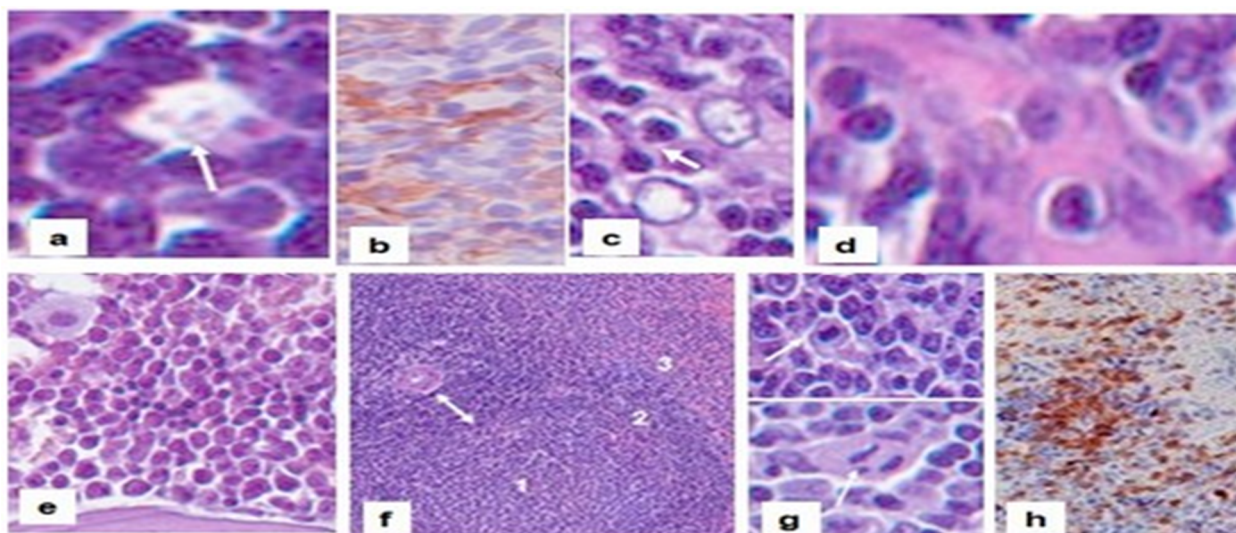


Рис 2. Изменения тимуса (a-d), костного мозга (e) и селезенки (f-h) через 4 недели после двусторонней овариоэктомии: а – повышение клеточной плотности коркового вещества тимуса, апоптоз лимфоцитов (стрелка); b – гиперплазия медуллярных ретикулоэпителиальных клеток; с – гипертрофированная ретикулоэпителиальная клетка типа «клетки-няньки» с внутрицитоплазматическими тимоцитами (стрелка); d – миграция тимоцитов через стенку посткапиллярной вены; e – гиперплазия костного мозга с лимфоцитозом; f – лимфоидный узелок с реактивным центром (1), плотной мантией (2), расширенной маргинальной зоной (3); g – детали реактивного центра: митозы (верхняя часть) и апоптоз (стрелка на нижней) спленоцитов; h – увеличение количества и диффузное распространение активированных Т-лимфоцитов (CD45RO+) в пульпе селезенки. Окр гематоксилином и эозином (a, c, d, fg), иммуногистохимические реакции на пан-цитокератин (b) и CD45RO (h). Сканированные препараты.

Fig 2. Changes in the thymus(a-d), bone marrow(e), and spleen(f-h) 4 weeks after bilateral ovariectomy: a – increased cellular density of the thymus cortex, lymphocyte apoptosis (arrow); b – hyperplasia of medullary reticuloepithelial cells; c – hypertrophied reticuloepithelial cells of the "nurse type" with intracytoplasmic thymocytes (arrow); d – migration of thymocytes through the wall of the postcapillary venule; e – bone marrow hyperplasia with lymphocytosis; f – lymphoid nodule with a reactive center (1), dense mantle (2), expanded marginal zone (3), g – details of the reactive center: mitoses (upper part) and apoptosis (arrow on the bottom) of splenocytes; h – an increase in the number and diffuse spread of activated T-lymphocytes (CD45RO+) in the pulp of the spleen. Hematoxylin and eosin (a, c, d, f, g), immunohistochemical reactions for pan-cytokeratin(b) and CD45RO (h). Scanned specimens.

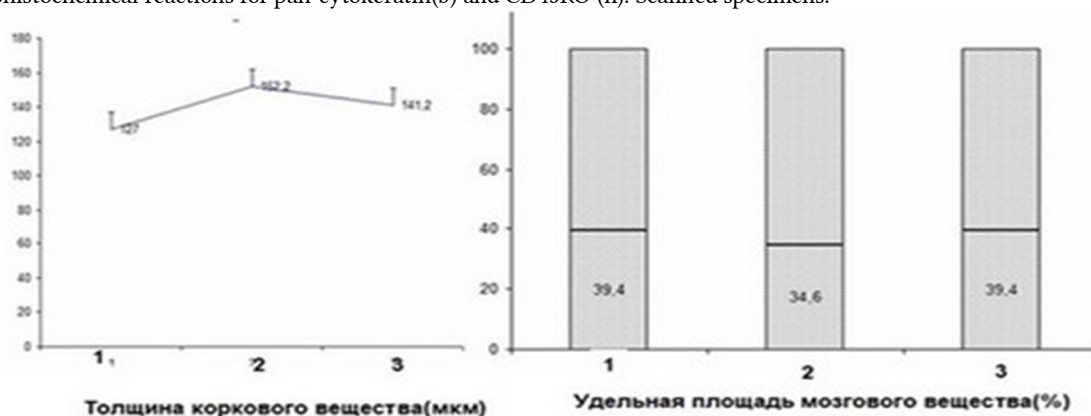


Рис 3. Изменения морфометрических параметров тимуса: 1 – ложнооперированные животные, 2 – P4, 3 – OP4+ресвератрол.

Fig 3. Changes in thymus morphometric parameters: 1 – shame-operated animals, 2 – OP4, 3 – OP4+resveratrol.

Периартериальные зоны оказались представлены плотно расположенными Т-лимфоцитами (CD3+) с иммунофенотипом активированных (CD45RO+). Данные клетки были диффузно представлены в маргинальной зоне и в красной пульпе. О В-клеточной активации убедительно свидетельствует формирование типичных реактивных лимфоидных узелков с наличием в ре-

активных центрах многочисленных митотических и апоптотических клеток. В костномозговых пространствах выявлена гиперплазия миелоидной ткани с лимфоцитозом.

Кроме описанных выше изменений значимо то, что очаги остеокластической резорбции часто содержали плотные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 4), что может отражать экспан-

сию активированных лимфоцитов в них и вероятное непосредственное взаимодействие с остеокластами.

Через 4 недели после овариоэктомии и терапии ресвератролом макроскопические, качественные гистологические и морфометрические данные свидетельствуют о его корригирующем эффекте. Прежде всего, необходимо отметить не только ингибирование ресвератролом остеопоротического поражения, но и проявления остеорепарации. Обнаружено достоверное ($p=0,008$) увеличение средней толщины трабекул (до $52,1\pm 1,6$ мкм против $47,1\pm 0,9$), имелись локальные признаки остеопластических процессов в виде дополнительных пластов костных пластин на предсуществующих поверхностях. В сравнении с группой ложноперирированных животных средние относительные массы тимуса оказались практически равны, на уровне контрольных значений у ложноперирированных животных были и морфометрические параметры коркового и мозгового вещества. Гистологически (рис. 5) выявлено уменьшение плотности расположения кортикальных тимоцитов, особенно в подкапсульной зоне. Ретикулоэпителиальные клетки распределены равномерно, только на кортико-медуллярной границе имелись их небольшие группы. Клетки приобрели более компактную внутреннюю структуру, больше соответствуя фенотипу покоящихся. Все это отражает ингибирующий эффект ресвератрола на развивающуюся при формирующемся эстрогендепривационном остеопорозе Т-клеточную активацию. Органометрическая оценка селезенки, как и в предыдущей серии не дала достаточно убедительных результатов. В сравнении с овариоэктомированными животными ее относительная масса уменьшилась незначительно, приняв промежуточное значение ($3,33\pm 0,1$ мг/г), достоверно не отличаясь ни от серии с остеопорозом, ни от ложноперирированных животных.

Тем не менее, гистологические изменения (рис. 5) дали достаточно оснований для оценки фармакологического эффекта ресвератрола. Как и ранее части белой пульпы проявили разную реакцию. Ширина периартериальных лимфоидных муфт уменьшилась на 8% и недостоверно в сравнении с серией с остеопорозом. Ширина же маргинальной зоны достоверно ($p<0,01$) уменьшилась на 23,6%. Одним из наиболее существенных в данной серии эксперимента явилось отсутствие лимфоидных узелков с реактивными центрами. Иммуногистохимически выявлено уменьшение концентрации Т-клеточного компонента в белой пульпе, в том числе субпопуляции активированных (CD45RO+) клеток в его составе.

Полученные нами результаты свидетельствуют о развитии как Т-, так и В-клеточной активации в иммунной системе при эстрогендепривационном остеопорозе и корригирующем эффекте ресвератрола. Об активации Т-лимфоцитопоеза и экспансии активированных клеток в периферические Т-зоны свидетельствуют увеличение толщины и относительного объема коркового вещества тимуса, увеличение его клеточной плотности, апоптоз тимоцитов как индикатор их негативной селекции, реакция ретикулоэпителиального микроокружения, миграция клеток в кровотоки через посткапиллярные вены, изменения периартериальных муфт селезенки. Усиление В-лимфоцитопоеза проявилось лимфоцитозом костного мозга, появлением в селезенке типичных реактивных лимфоидных узелков. Используя данные литературы, приведем соответствующий анализ этих двух аспектов. Первый из них включает вопрос влияния стероидных гормонов на иммунную систему и собственно проблему участия иммунных механизмов в развитии остеопоротических костных изменений.

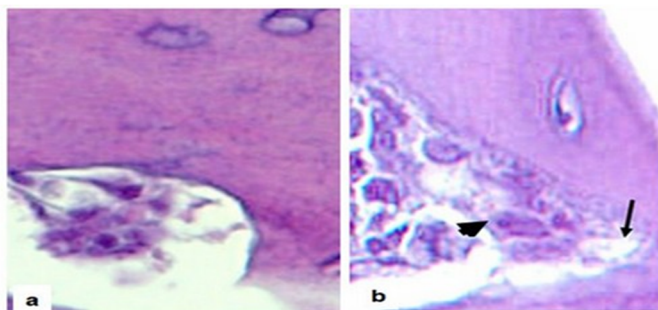


Рис 4. Очаги остеокластической резорбции через 4 недели после овариоэктомии: а – активный остеокласт в глубокой резорбционной лакуне; б – резорбционно активный остеокласт (острие стрелки) в лакуне (стрелка) и сопутствующий лимфогистиоцитарный инфильтрат; выше костная лакунa с апоптотически измененным остеоцитом. Окр. гематоксилином и эозином. Сканированные препараты.

Fig 4. Foci of osteoclastic resorption 4 weeks after ovariectomy: a – active osteoclast in a deep resorptive lacuna; b – resorptively active osteoclast (arrowhead) in a lacuna (arrow) and accompanying lymphohistiocytic infiltrate; above, a bone lacuna with an apoptotic osteocyte. H&E stain. Scanned images.

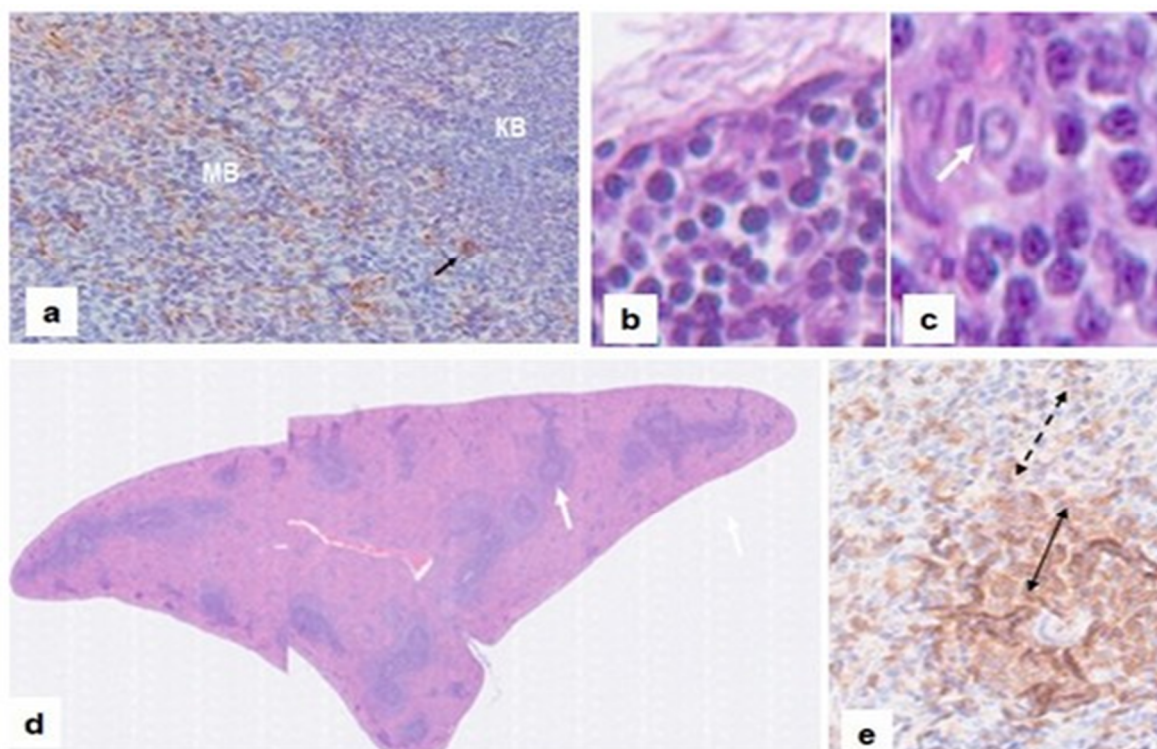


Рис 5. Изменения тимуса (а-с) и селезенки (d,e) через 4 недели после овариоэктомии и терапии ресвератролом: а – рыхлая сеть из умеренного количества ретикулоэпителиальных клеток; b – уменьшение клеточной плотности в подкапсулярной зоне коры тимуса; с – мелкое тельце Гассалья в мозговом веществе; d – белая пульпа без реактивных фолликулов с узкими периартериальными влагиалищами (стрелка) и средней шириной маргинальной зоны; e – уменьшение плотности расположения и распространенности CD45RO+ лимфоцитов. Окр. гематоксилином и эозином (а-d), иммуногистохимическая реакция (е). Сканированные препараты.

Fig. 5. Changes in the thymus (a-c) and spleen (d, e) 4 weeks after ovariectomy and resveratrol therapy: a – loose network of a moderate number of reticuloepithelial cells; b – decrease in cell density in the subcapsular zone of the thymus cortex; c – small body of Hassall in the medulla; d – white pulp without reactive nodules with narrow periarterial sheaths (arrow) and an average width of the marginal zone; e – a decrease in the density and expansion of CD45RO+ lymphocytes. Hematoxylin and eosin (a-d), immunohistochemical reaction (e). Scanned specimens.

Специальные литературные обобщения [10] в аспекте проблемы постменопаузального остеопороза постулируют следующие положения о связях между эстрогенным статусом и иммунными механизмами.

1. Гемопоэтические и иммунные клеточные элементы по уровню экспрессии рецепторов эстрогенов группируются в порядке возрастания следующим образом: (гемопоэтические стволовые клетки, моноциты, миелоцитарные дендритные клетки) – (CD4+лимфоциты, CD8+лимфоциты, NK-клетки) – (B-лимфоциты, плазмоцитарные дендритные клетки). В этом ряду надо отметить наиболее высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов у B-клеточных элементов в связи с их антиостеопоротической ролью вследствие продукции антагониста RANKL остеопротегерина.

2. Противоостеокластогенное действие эстрогены оказывают на систему RANKL/RANK/OPG с двух сторон: ингибируют продукцию ключевых факторов остеокластоге-

неза – моноцитарного/макрофагального колониестимулирующего фактора и лиганда рецепторов активаторов – RANKL; стимулируют продукцию протегерина – основного нейтрализатора («молекулярной ловушки») RANKL. Кроме этого, эстрогены обладают проапоптотическим действием на остеокласты.

3. Ключевыми клеточными регуляторами являются Т-лимфоциты.

Зависимость иммунных механизмов от стероидных гормонов прямо или косвенно доказывается и при других состояниях организма. Например, установлены половые отличия реакции иммунных органов в постнатальном онтогенезе крыс Вистар при эндотоксинемии [11].

В аспекте собственно остеопоротических поражений роль иммунных механизмов в основном рассматривалась и рассматривается в связи с остеокластогенной системой RANKL/RANK и ее антагонистом – остеопротегерином (OPG). Среди значимых экспериментальных исследований, опубликованных в период становления

остеоиммунологии как научного направления, одними из первых следует отразить результаты работы Roggia C. et al. [12] и ряд других работ со сходными авторскими коллективами [13]. В исследовании на бестимусных мышцах C57BL, контрольных C57BLc «диким» генотипом и мышцах без продукции ФНО и отсутствием его рецепторов I (p55) или II (p75) установлено, что овариэктомия не вызывает остеорезорбтивных изменений у животных без Т-клеточного механизма ФНО- α -ФНО-рецепторы, но они возобновляются при восстановлении популяции клеток. В это же время клинически выявлено снижение уровня проокластогенных цитокинов при эстроген-заместительной терапии у постменопаузальных пациенток [14]. Т-лимфоциты и ФНО- α оказались в центре внимания как мощные регуляторы костного ремоделирования. Интерлейкины также не остались без внимания. Их влияние на остеорезорбцию ожидаемо оказалось связано с основным функциональным профилем: провоспалительным или противовоспалительным. Установлено, что посредником остеокластогенного эффекта ИЛ-1 является ФНО [15]. Это подтверждено и клинически антирезорбтивными эффектами рекомбинантного блокатора рецепторов ИЛ-1 – анакинры и ингибитора ФНО- α этанерцепта [16]. Давнюю историю имеет демонстрация роли ИЛ-6 [17]. Он не является ключевым в остеорезорбтивной активации остеокластов, но нокаутные по этому цитокину мыши защищены от индуцируемой овариэктомией потери костной массы. Во-вторых, при постменопаузальном остеопорозе наблюдается повышение уровня ИЛ-6. Это же выявлено при других остеодеструктивных заболеваниях: ревматоидном остеоартрите, болезни Педжета, почечной остеодистрофии. ИЛ-7, будучи активатором В-лимфоцитов и стимулятором миграции тимоцитов и заселения ими тканевых территорий, также расценивается как потенциальный участник регуляции костных изменений. В некоторых исследованиях показано, что этот цитокин оказывает остеокластогенное действие путем повышения продукции других цитокинов, включая RANKL [18], и эти процессы усиливаются дефицитом эстрогенов. *In vivo* блокада ИЛ-7 супрессирует экспансию Т-лимфоцитов, продукцию ФНО- α и гамма-интерферона, предотвращая костные потери при эстрогенной депривации [19]. Относительно современными являются идеи о роли микробиомов организма в развитии патологии с иммунно-воспалительными механизмами. Одной из них является патогенетическая концепция «кишечный микробиом – кости» [20], основанная на установлении роли лимфоцитов с провоспалительным фенотипом, в частности Th17. Но почти десятилетие

до этого значимый остеокластогенный эффект и его нивелирование эстрогенами установлены у для интерлейкин-17 продуцирующих Т-хелперов в *in vivo* и *ex vivo* исследованиях свода черепа и бедренной кости у овариэктомированных мышей [21]. Сходные с экспериментальным дизайном и использованными методами клинические данные малочисленны и поэтому заслуживают быть специально отмеченными. Одной из таких работ является исследование американских авторов [22], выполненное на пациентках после экстирпации матки с придатками по медицинским показаниям в сравнении с пременопаузальными пациентками без вмешательств на яичниках. Фактически данный материал соответствует стандартному дизайну эксперимента с моделированием эстроген-депривационного остеопороза билатеральной овариэктомией у животных. В динамике послеоперационного периода оценены минеральная плотность костей (поясничные позвонки, шейка левой бедренной кости), размеры тимуса (компьютерной томографией), иммунофенотипический и секреторный профили Т-лимфоцитов крови. В течение 3 месяцев послеоперационного наблюдения между группами не обнаружено отличий по соотношению между CD4 и CD8 лимфоцитами. Однако через месяц у овариэктомированных пациенток выявлено достоверно большее содержание активированных CD3+CD69+ Т-клеток и, что особенно значимо, CD3+TNF+ клеток, но без повышения содержания ФНО в среде для кондиционирования лимфоцитов. Через 3 месяца выявлено увеличение на 13% размера тимуса, которое сохранялось до 6 месяцев. Общий итог исследования авторы видят в доказательствах роли Т-клеточного звена иммунной системы в развитии остеорезорбции при эстрогенной депривации, проявлениями которой являются гипертрофия тимуса – признак увеличения Т-клеточной численности, и качественные изменения в виде увеличения фракции проокластогенных Т-клеток, продуцирующих ФНО.

Остеобласты непосредственно вовлечены в эстрогензависимые механизмы остеокластогенеза. Эстрогены участвуют в остеокластогенезе благодаря способности подавлять в ОБ экспрессию цитокинов RANKL и M-CSF, а также усиливать синтез OPG [23]. В исследованиях на клеточных культурах установлено, что эстрогены непосредственно не влияют на предшественников остеокластов, но при кокультивировании с остеобластами ингибировалось образование остеокластов [24]. Это указывало на то, что не прямой путь может играть более важную роль в регуляции влияния эстрогенов на развитие остеокластов. Другие данные свидетельствуют, что остеобласты вместе с другими стромальными

ми клетками костного мозга выделяют важные цитокины и факторы роста, которые стимулируют остеокластическую детерминацию гемопоэтических предшественников [25], а дефицит эстрогенов вызывает потерю костной массы за счет усиления выработки цитокинов иммунными клетками [5].

Таким образом, механизм, по которому дефицит эстрогенов вызывает потерю костной массы, представляется полимодальным, и взаимодействие между дефицитом эстрогенов и иммунными клетками может играть ключевую роль в регуляции костного гомеостаза. В экспериментах на мышах продемонстрировано не меньшее значение В-клеточного звена. Установлено увеличение количества В-лимфоцитов в костном мозге в период 2-4 недель после овариоэктомии [26]. С другой стороны, установлено снижение активности В-лимфоцитопоэза при воздействии как эстрогенов, так и одного из селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов – ралоксифена [27]. Интересны и значимы данные о том, что при 20-дневном подкожном введении ИЛ-7 вызывает у мышей костные изменения и активацию В-лимфоцитопоэза аналогичные им при овариоэктомии [28], но они отсутствуют у нокаутных по рецептору данного интерлейкина животных.

Фармакологически активные вещества растительного происхождения давно находятся в поле зрения исследователей в связи с методами традиционной медицины. Так, первые экспериментальные исследования, выявившие иммуномодулирующий эффект ресвератрола, относятся к началу века. Gao X. et al. [29] исследовали его влияние на митоген/антиген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов селезенки, индукцию цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфокин-активируемых клеток-киллеров, выработку цитокинов (IFN- γ , IL-2, TNF- α и IL-12) и обнаружили, что индуцированная митогеном, IL-2 или аллоантигеном пролиферация лимфоцитов селезенки и выработка антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов значительно подавлялись при приеме ресвератрола в дозе 25-50 мкг. Образование киллерных клеток при аналогичных концентрациях было менее чувствительным к подавляющему действию ресвератрола. Подавление клеточной пролиферации и выработки цитотоксических клеток ресвератролом были не только обратимыми, но и в некоторых случаях усиливались после предварительной обработки клеток им. Ресвератрол также ингибировал выработку IFN- γ и IL-2 лимфоцитами селезенки, а также выработку TNF- α и IL-2 перитонеальными макрофагами. Кроме этого, ресвератрол блокировал активацию ядерного фактора транскрипции

NF- κ B, не влияя на его базальную активность. Последний результат позволяет предположить, что ресвератрол ингибирует пролиферацию клеток, клеточно-опосредованную цитотоксичность и выработку цитокинов, по крайней мере, частично, за счет ингибирования активации NF- κ B.

В другом *in vitro* исследовании на спленоцитах мышей [30] при сравнении эффектов ресвератрола и широко распространенного для пищевых и медицинских целей полифенола куркумина сделано 6 основных выводов. Как ресвератрол, так и куркумин подавляют: пролиферацию Т-клеток, секрецию IFN и IL-4, пролиферацию В-клеток и выработку изотипов IgG1 и IgG2a, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и при этом усиливают уровень противовоспалительного цитокина IL-10; ресвератрол и куркумин снижают экспрессию CD80 и CD28; куркумин, но не ресвератрол, усиливает экспрессию CTLA-4; как куркумин, так и ресвератрол не способны модулировать CD4+CD25+регуляторные Т-клетки и экспрессию CD40.

Во втором десятилетии нынешнего века исследования влияния полифенолов на иммунные механизмы появились и в отечественной литературе [31]. В одной из работ этого периода [32] в *in vitro* эксперименте на мононуклеарных клетках периферической крови здоровых доноров выявлено дозозависимое влияние полифенольных комплексов календулы лекарственной, крапивы двудомной и рябины обыкновенной на индуцированный синтез цитокинов и иммуноглобулинов. Культивирование митогенстимулированных мононуклеарных клеток с полифенольным комплексом календулы в дозе 500 мкг/мл приводило к снижению синтеза ИЛ-2, интерферона- γ , IgM и IgG, тогда как в дозе 50 мкг/мл не влияло на данные показатели. Аналогичное действие наблюдали при применении полифенольных соединений крапивы. Однако инкубация клеток с изучаемыми соединениями в дозе 50 мкг/мл вызывала снижение уровня IgG. Полифенольные соединения рябины в обеих концентрациях оказывали выраженное подавляющее действие на выработку ИЛ-2, IFN γ , IgM и IgG митоген-активированными клетками. Изучаемые полифенольные комплексы в выбранных концентрациях не влияли на спонтанную и стимулированную продукцию ИЛ-4.

Новейшие работы [33] выявили влияние полифенолов (кверцетина и лютеонина) и на неспецифические механизмы врожденного иммунитета, реализуемые нейтрофилами.

За прошедшие два десятилетия опубликованы сотни работ. В Pubmed имеются 969 публикаций, посвященных не полифенолам вообще, а

только ресвератролу. В другой базе полнотекстовых публикаций различные, в том числе иммуностропные эффекты рассмотрены в 6690 обзорных публикациях. Мы кратко приведем выводы двух относительно недавних обзоров влияния полифенолов. В первом из них, датированным 2018 годом [34], проанализированы данные 218 публикаций. Сделано следующее заключение. Полифенолы регулируют иммунитет, влияя на регуляцию иммунных клеток, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию генов. Они инактивируют NF-Kb, модулируют митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) и арахидоновые кислоты. Полифенольные соединения ингибируют фосфатидилинозитид-3-киназу/протеинкиназу В (PI3K/AkT), ингибитор каппа-киназы/аминоконцевых киназ c-Jun (IKK/JNK), мишень рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), который является белковым комплексом, контролирующим синтез белка, и JAK/STAT. Они могут подавлять экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR) и провоспалительных генов. Их антиоксидантная активность и способность ингибировать ферменты, участвующие в производстве эйкозаноидов, также способствуют их противовоспалительным свойствам. Они ингибируют ферменты, участвующие в образовании активных форм кислорода: ксантиноксидаза и NADPH-оксидаза (NOX), усиливают регуляцию других эндогенных антиоксидантов. В другом обзоре 138 публикаций, посвященном только ресвератролу [35], приведены принципиально сходные обобщения. А именно, свидетельства того, что ресвератрол может играть полезную роль в профилактике и прогрессировании хронических заболеваний, связанных с воспалением, таких как диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенерация и других. Он регулирует иммунитет, вмешиваясь в регуляцию иммунных клеток, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию генов. На молекулярном уровне он воздействует на сиртуин, аденозинмонофосфаткиназу, NF-kB, воспалительные цитокины, антиоксидантные ферменты, а также на ключевые внутриклеточные процессы, такие как глюконеогенез, метаболизм липидов, биогенез митохондрий, ангиогенез и апоптоз. В контексте нашего исследования ресвератрола приведем данные о другом фармакологическом агенте из этой же группы – дайдзеине, химически сходном с ресвератролом и также являющимся фитоэстрогеном. Он содержится в бобовых культурах: соевых бобах, бобах мунг, произрастающих и используемых как пищевые компоненты в среднеазиатских странах и Индии, применяется в традиционной китайской медицине. Не приводя широкий спектр его фармакологических эффектов, ограничимся данными

одной из наиболее интересных для нашего исследования публикаций. В экспериментах на мышах Balb/c Tyagi A.M. et al [36] изучили влияние дайдзеина на значительное количество показателей через 6 недель после овариоэктомии. Установлены следующие эффекты терапии в дозе 0,01 мг/кг в день: предотвращение увеличения массы тимуса и селезенки, произошедшего у овариоэктомизированных животных, уменьшение продукции активных кислородных радикалов, что расценено как значимый фактор предотвращения гиперпродукции ФНО, 50% снижение экспансии CD4+ клетками костного мозга и селезенки, такое же снижение количества В-лимфоцитов (CD20+ клеток) в костном мозге, снижение уровня циркулирующего TNF и его mPНК в CD4+ клетках костного мозга. В итоге выделены три ключевых антиостеопоротических эффекта дайдзеина: 1) ингибирование пролиферации ФНО-продуцирующих CD4+CD28-T-клеток; 2) предупреждение преждевременного старения Т-клеток путем увеличения уровня mPНК нуклеолина; 3) ингибирование индуцированного дефицитом эстрогенов В-лимфоцитопоэза.

Резюмируя проанализированные литературные данные, можно заключить, что иммунная регуляция костного гомеостаза и ее участие в остеодеструктивных патологических процессах представляет собой сложную систему полимодальных взаимосвязей между клеточными участниками и гуморальными факторами. Первые представлены остеобластами, остеокластами, предшественниками обеих клеток и обоими типами лимфоцитов. Вторые – всем спектром цитокинов, центральное место среди которых занимает ФНО, являющийся и самостоятельным, первично действующим регулятором и медиатором действия интерлейкинов. Тем или иным путем иммунные влияния имеют целью регуляторную систему RANK/RANKL/OPG. Остеопротективный эффект как эстрогенов, так и препаратов, корригирующих их дефицит, реализуется двусторонним влиянием на эту систему: ингибированием остеокластогенной связи RANKL-RANK и усилением действия OPG. Полимодальность иммунных регуляторов проявляется как на уровне продуцируемых лимфоцитами цитокинов, так и на уровне межклеточных взаимодействий, прежде всего на территории костномозговых стромальных элементов с балансом прорезорбтивных и антирезорбтивных факторов, механизмы переключения в котором зависят от путей активации клеток.

В сопоставлении с литературными сведениями полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы.

При формировании костных изменений остеопоротического типа, вызванных у экспериментальных животных – крыс Wistar, гипострогией на протяжении 4 недель, в костном мозге, тимусе и селезенке развиваются морфологические изменения, свидетельствующие о Т- и В-клеточной активации в иммунной системе с увеличением численности активированных тимоцитов с их миграцией в системный кровотоки и экспансией в белую пульпу селезенки и очаги остеокластической резорбции костных структур. В-клеточная активация проявляется лимфоцитозом костного мозга и формированием в белой пульпе селезенки реактивных лимфоидных узелков с признаками активного лимфоцитоза в виде как пролиферации лимфоидных клеток, так и их негативной селекции апоптозом.

Терапия ресвератролом на протяжении периода эстрогенной депривации наряду с остеопротективным и остеорепаративным эффектами оказывает негативное модулирующее действие на иммунные структуры, что может быть одним из путей снижения остеорезорбтивной активности остеокластов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arron J.R, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408(6812):535-536. DOI: 10.1038/35046196.
2. Michael H., Härkönen P.L., Väänänen H.K., Hentunen T.A. Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2005;20(12):2224-2232. DOI: 10.1359/JBMR.050803.
3. Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):41-53. DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.027.
4. Nakashima T., Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. *J Clin Immunol*. 2009;29(5):555-567. DOI: 10.1007/s10875-009-9316-6.
5. Breuil V., Ticchioni M., Testa J., Roux C.H., Ferrari P., Breittmayer J.P., Albert-Sabonnadière C., Durant J., et al. Immune changes in post-menopausal osteoporosis: the Immunos study. *Osteoporos Int*. 2010;21(5):805-814. DOI: 10.1007/s00198-009-1018-7.
6. Должиков А.А., Шевченко О.А. Стимуляция пролиферации и остеобластической дифференцировки остеогенных предшественников как фармакологические эффекты ресвератрола при гипострогенном индуцированном остеопорозе: структурно-функциональные проявления и возможные механизмы. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):109–118. [Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A. Stimulation of proliferation and osteoblastic differentiation of osteogenic precursors as pharmacological effects of resveratrol in hypoestrogenism-induced osteoporosis: structural and functional manifestations and possible mechanisms. *Humans and their health*. 2024;27(3):109–118 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/12. EDN: XMAUWW
7. Yousefzadeh N., Kashfi K., Jeddi S., Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J*. 2020;19:89-107. DOI: 10.17179/excli2019-1990.
8. Должиков А.А., Шевченко О.А., Должикова И.Н. Динамика структурно-функциональных изменений в проксимальном эпифизе бедренной кости при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе и терапии ресвератролом. *Modern Science*. 2024;(7-1):42-50 [Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A., Dolzhikova I.N. Dynamics of structural and functional changes in the proximal epiphysis of the femur in experimental postmenopausal osteoporosis and resveratrol therapy. *Modern Science*. 2024;(7-1):42-50 (in Russ.)]. EDN: MMYALY
9. Майлян Э.А., Камсадзе И.Г., Беседина Е.И., Костецкая Н.И., Зяблицев Д.В., Колесниченко Д.А., Ворожко А.А., Межова О.К. и др. Роль эстрогенов в регуляции иммунных факторов, участвующих в патогенезе постменопаузального остеопороза (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2021;26(3):124-130 [Majljan Je.A., Kamsadze I.G., Besedina E.I., Kosteckaja N.I., Zjablecev D.V., Kolesnichenko D.A., Vorozhko A.A., Mezхова O.K., et al. The role of estrogens in the regulation of immune factors involved in the postmenopausal osteoporosis pathogenesis (literature review). *Medikosocial'nye problemy sem'i*. 2021;26(3):124-130 (in Russ.)]. EDN: WWXGBC.
10. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты остеопороза. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2013;(3):21-26 [Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Majljan Je.A. Immunologic aspects of postmenopausal osteoporosis. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2013;(3):21-26 (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-1507.3.11.2013.82325. EDN: RSAQBR.

11. Косырева А.М., Макарова О.В. Половые различия морфофункциональных изменений иммунной системы у крыс Вистар разных возрастных групп при экспериментальной эндотоксинеми. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(2):65–73 [Kosyreva A.M., Makarova O.V. Sex differences in morphofunctional changes in the immune system in Wistar rats of different age groups with experimental endotoxemia. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;2:65–73 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/09. EDN: RYQYDO.
12. Roggia C., Gao Y., Cenci S., Weitzmann M.N., Toraldo G., Isaia G., Pacifici R. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13960-13965. DOI: 10.1073/pnas.251534698.
13. Cenci S., Weitzmann M.N., Roggia C., Namba N., Novack D., Woodring J., Pacifici R. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest*. 2000;106(10):1229-1237. DOI: 10.1172/JCI11066.
14. Rogers A., Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone*. 2001;29(1):30-34. DOI: 10.1016/s8756-3282(01)00468-9.
15. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P., Teitelbaum S.L. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):282-290. DOI: 10.1172/JCI23394.
16. Charatcharoenwithaya N., Khosla S., Atkinson E.J., McCready L.K., Riggs B.L. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2007;22(5):724-729. DOI: 10.1359/jbmr.070207.
17. Zheng S.X., Vrindts Y., Lopez M., De Groote D., Zangerle P.F., Collette J., Franchimont N., Geenen V., et al. Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 1997;26(1):63-71. DOI: 10.1016/s0378-5122(96)01080-8.
18. Giuliani N., Colla S., Sala R., Moroni M., Lazzaretti M., La Monica S., Bonomini S., Hojden M., et al. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. *Blood*. 2002;100(13):4615-4621. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1121.
19. Ryan M.R., Shepherd R., Leavey J.K., Gao Y., Grassi F., Schnell F.J., Qian W.P., Kersh G.J., et al. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(46):16735-16740. DOI: 10.1073/pnas.0505168102.
20. Ibáñez L., Rouleau M., Wakkach A., Blin-Wakkach C. Gut microbiome and bone. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):43-47. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.02.008.
21. Tyagi A.M., Srivastava K., Mansoori M.N., Trivedi R., Chattopadhyay N., Singh D. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44552. DOI: 10.1371/journal.pone.0044552.
22. Adeel S., Singh K., Vydareny K.H., Kumari M., Shah E., Weitzmann M.N., Tangpricha V. Bone loss in surgically ovariectomized premenopausal women is associated with T lymphocyte activation and thymic hypertrophy. *J Invest Med*. 2013;61(8):1178-1183. DOI: 10.2310/JIM.0000000000000016.
23. Tella S.H., Gallagher J.C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:155-170. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
24. Michael H., Härkönen P.L., Väänänen H.K., Hentunen T.A. Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2005;20(12):2224-2232. DOI: 10.1359/JBMR.050803.
25. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(4):292-304. DOI: 10.1038/nri2062.
26. Miyaura C., Onoe Y., Kusano K., Ohta H., Nozawa S., Suda T. Estrogen deficiency stimulates B lymphopoiesis in mouse bone marrow. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1090-1097. DOI: 10.1172/JCI117424.
27. Onoe Y., Miyaura C., Ito M., Ohta H., Nozawa S., Suda T. Comparative effects of estrogen and raloxifene on B lymphopoiesis and bone loss induced by sex steroid deficiency in mice. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):541-549. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.3.541.
28. Miyaura C., Onoe Y., Inada M., Maki K., Ikuta K., Ito M., Suda T. Increased B-lymphopoiesis by interleukin 7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(17):9360-9365. DOI: 10.1073/pnas.94.17.9360.
29. Gao X., Xu Y.X., Janakiraman N., Chapman R.A., Gautam S.C. Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochem Pharmacol*. 2001;62(9):1299-1308. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00775-4.
30. Sharma S., Chopra K., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(1):155-163. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x.
31. Борсук О.С., Масная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Исайкина Н.В., Калинкина Г.И. Сравнительная характеристика влияния полифенольных и полисахаридных соединений, выделенных из растений Сибири и Дальнего востока на систему иммунитета. *Российский аллергологический журнал*. 2011;(S4-1):60–61 [Borsuk O.S., Masnaja N.V., Sherstoboev E.Ju., Isajkina N.V., Kalinkina G.I. Comparative characteristics of the effect of polyphenolic and polysaccharide compounds isolated from plants of Siberia and the Far East on the immune system. *Russian journal of allergy*. 2011;(S4-1):60–61 (in Russ.)]. EDN: UPUEAF.
32. Шукшина Ю.Г., Масная Н.В., Исайкина И.В., Шерстобоев Е.Ю., Калинкина Г.И. Влияние растительных полифенольных комплексов на активность иммунокомпетентных клеток. *Иммунология*.

- 2014;35(3):138-142 [Shukshina Ju.G., Massnaja N.V., Isajkina I.V., Sherstoboev E.Ju., Kalinkina G.I. Influence of vegetative polyphenolic complexes on the functional activity of immunocompetent cells *in vitro*. *Immunologija*. 2014;35(3):138-142 (in Russ.)]. EDN: SJUZON.
33. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ширинкина А.С., Бомбела Т.В. Иммуномодулирующие свойства растительных полифенолов в экспериментальной модели *in vitro*. *Медицинская иммунология*. 2024;26(1):143-150 [Dolgikh O.V., Dianova D.G., Shirinkina A.S., Bombela T.V. Immunomodulatory properties of plant polyphenols shown in an *in vitro* experimental model. *Meditinskaya immunologiya*. 2024;26(1):143-150 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-IPO-2655. EDN: FQZKER.
34. Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018;10(11):1618. DOI: 10.3390/nu10111618.
35. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*. 2019;11(5):946. DOI: 10.3390/nu11050946.
36. Tyagi A.M., Srivastava K., Sharan K., Yadav D., Maurya R., Singh D. Daidzein prevents the increase in CD4+CD28null T cells and B lymphopoiesis in ovariectomized mice: a key mechanism for anti-osteoclastogenic effect. *PLoS One*. 2011;6(6):e21216. DOI: 10.1371/journal.pone.0021216.

Поступила в редакцию 14.12.2024

Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Должиков А.А., Шевченко О.А. Морфологические проявления иммуномодулирующего эффекта ресвератрола при экспериментальном постменопаузальном остеопорозе. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):94–106. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/11. EDN: PSCAGP.

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF RESVERATROL IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

© Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A.

Belgorod State National Research University (NRU "BelsU")

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

Objective – the research of morphological changes in bone marrow, thymus, and spleen in experimental postmenopausal osteoporosis and its treatment with resveratrol.

Material and methods. The study was performed on 15 female Wistar rats. A model of postmenopausal osteoporosis was created by bilateral ovariectomy with a follow-up period of 28 days. Resveratrol therapy in the experimental group was administered daily intraperitoneally at a dose of 2 mg/kg for the same period of observation. Histological and densitometric examinations of the proximal femur, as well as histological and immunohistochemical examinations of the thymus and spleen with computer image analysis and morphometry, were performed.

Results. Bilateral ovariectomy in experimental animals, Wistar rats, 4 weeks after ovariectomy, together with osteoporotic lesions, leads to increased proliferation of cortical thymocytes, accompanied by activation of the reticuloepithelial microenvironment, increased migration of activated (CD45RO+) thymocytes to the spleen, and activation of B-lymphocytopoiesis in the bone marrow and spleen. Resveratrol therapy reduces the severity of morphological manifestations of T- and B-cell activation in the immune system.

Conclusion. In experimental animals, Wistar rats, hypoestrogenism for 4 weeks caused morphological changes in the bone marrow, thymus, and spleen, indicating T- and B-cell activation in the immune system. Resveratrol therapy during the period of estrogen deprivation, along with its osteoprotective and osteoreparative effects, has a negative modulatory effect on immune structures, which may be one of the ways to reduce the osteorezорбтивной activity of osteoclasts.

Keywords: postmenopausal osteoporosis; immune system; resveratrol.

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

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

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

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

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.

AUTHORS CONTRIBUTION

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

Received 14.12.2024

Accepted 25.10.2025

For citation: Dolzhikov A.A., Shevchenko O.A. Morphological manifestations of the immunomodulatory effect of resveratrol in postmenopausal osteoporosis. *Humans and their health*. 2025;28(4):94–106. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/11. EDN: PSCAGP.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ БИОСИНТЕЗА ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ ПРЕРЫВАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА АГРЕССИВНОГО ПАРОДОНТИТА

© Ханмурзаева Н.Б., Будайчиев Г.М.-А., Ханмурзаева С.Б.

Дагестанский государственный медицинский университет (ДГМУ)

Россия, 367020, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, д. 1

Цель – оценить фармакологический потенциал ингибиторов биосинтеза липополисахаридов в прерывании патогенеза агрессивного пародонтита.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом агрессивный пародонтит. Пациенты были рандомизированы в две группы: основная группа (n=30) получала терапию с применением ингибиторов биосинтеза липополисахаридов, тогда как контрольная группа (n=30) получала стандартное лечение, состоящее из профессиональной гигиены и противовоспалительных мероприятий.

Результаты. Изучение эффективности ингибиторов биосинтеза липополисахаридов при лечении агрессивного пародонтита показало значительные изменения в воспалительных и микробиологических показателях, а также в структуре тканей пародонта.

Заключение. Ингибиторы биосинтеза липополисахаридов показали выраженный фармакологический эффект в лечении агрессивного пародонтита, включая снижение бактериальной нагрузки, подавление воспаления, улучшение состояния тканей пародонта и регенерацию костной структуры.

Ключевые слова: агрессивный пародонтит; ингибиторы биосинтеза ЛПС; воспаление; цитокины; микробиология; регенерация тканей.

Ханмурзаева Наида Багавдиновна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0000-0002-3102-5230. E-mail: nkhanmurzayeva@inbox.ru (автор, ответственный за переписку).

Будайчиев Гасан Магомедалиевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0000-0002-4687-6169. E-mail: bgma05@mail.ru

Ханмурзаева Саида Багавдиновна – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0000-0002-6380-3156. E-mail: nkhanmurzayeva@inbox.ru

Агрессивный пародонтит – это воспалительное заболевание, сопровождающееся быстрой потерей тканей пародонта и альвеолярной кости. Одним из ключевых факторов, влияющих на развитие воспаления при этом заболевании, являются липополисахариды (ЛПС), компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий. ЛПС инициируют иммунный ответ, активируя выделение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), что ведет к прогрессирующему разрушению тканей пародонта [1, 2]. Присутствие ЛПС в биофлексах пародонтальных карманов вызывает хроническое воспаление, стойкое к традиционной терапии, что делает проблему бактериальной инфекции особенно актуальной при лечении агрессивного пародонтита. Недавние исследования предлагают возможность контролировать воспаление с использованием ингибиторов биосинтеза ЛПС, способных воздействовать на метаболические пути, ответственные за синтез этих молекул. Блокирование биосинтеза ЛПС снижает их накопление в тканях, ослабляя провоспалительный ответ и уменьшая риск дальнейшего разрушения тканей [3, 4]. Такой подход позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов и активность факторов резорбции кости, таких как рецептор-

активатор ядерного фактора каппа-B-лиганд (RANKL) и матриксные металлопротеиназы (MMP-8), тем самым уменьшая прогрессирование заболевания [5, 6]. Исследования ингибиторов ЛПС расширяют возможности терапевтического подхода, направленного на модуляцию воспалительного процесса и контроль бактериальных факторов, что может быть полезным в комплексном лечении агрессивного пародонтита и снижении риска разрушения тканей пародонта [7, 8].

Цель исследования – оценить фармакологический потенциал ингибиторов биосинтеза липополисахаридов в прерывании патогенеза агрессивного пародонтита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом агрессивный пародонтит, из них 30 мужчин и 30 женщин в возрасте от 30 до 40 лет (средний возраст 35 \pm 5 лет). Пациенты были рандомизированы в две группы: основная группа (n=30) получала терапию с применением ингибиторов биосинтеза липополисахаридов, тогда как контрольная группа (n=30) получала стандартное лечение, состоящее из профессиональной гигиены и противовоспалительных ме-

роприятий. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие. Для оценки эффективности ингибиторов биосинтеза липополисахаридов использовались комплекс методов. Микробиологический анализ проводился для количественной оценки грамотрицательной микрофлоры в биопленках пародонтальных карманов, отобранных до и после лечения. Колонии бактерий культивировались на селективных питательных средах, и результаты измерялись в CFU. Иммуноферментный анализ (ELISA) применялся для определения концентраций ключевых провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α в сыворотке и тканях пародонта, что позволяло оценить противовоспалительное действие ингибиторов ЛПС. Гистологический анализ проводился на биоптатах тканей пародонта, окрашенных гематоксилин-эозином, для оценки изменений воспалительной инфильтрации и состояния клеточных структур. Образцы изучались под микроскопом на предмет структурных изменений. Реакция полимеразной цепи (ПЦР) использовалась для оценки экспрессии генов, связанных с воспалением и деструкцией тканей (таких как MMP-8 и RANKL), для выявления молекулярных эффектов ингибиторов ЛПС на уровне генной активности. Морфометрический анализ костной ткани осуществлялся с использованием микрокомпьютерной томографии (μ СТ) для оценки плотности и объема костной ткани альвеолярного отростка. Этот метод позволял детально изучить влияние ингибиторов ЛПС на костные структуры. Анализ биомаркеров оксидативного стресса проводился для измерения уровня малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантной активности в тканях, что позволяет оценить антиоксидантные свойства ингибиторов ЛПС. Каждый метод приме-

нялся до начала лечения и через 3 месяца после его завершения, результаты обрабатывались с помощью статистических методов для оценки значимости различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение эффективности ингибиторов биосинтеза липополисахаридов при лечении агрессивного пародонтита показало значительные изменения в воспалительных и микробиологических показателях, а также в структуре тканей пародонта. Полученные данные продемонстрировали отличия между основной и контрольной группами, что позволяет оценить влияние терапевтического вмешательства на ключевые параметры заболевания.

Проведенный микробиологический анализ показал, что терапия с использованием ингибиторов биосинтеза липополисахаридов оказала значительное влияние на снижение бактериальной нагрузки у пациентов с агрессивным пародонтитом. Основная группа продемонстрировала выраженное уменьшение количества колоний грамотрицательных бактерий, что свидетельствует о целенаправленном антимикробном эффекте препаратов. Эти результаты позволяют предположить, что ингибиторы биосинтеза ЛПС могут эффективно контролировать микрофлору в пародонтальных карманах, что способствует ослаблению воспалительного процесса и замедлению прогрессирования заболевания. Кроме того, снижение доли грамотрицательных бактерий указывает на способность ингибиторов уменьшать присутствие ключевых патогенов, участвующих в патогенезе пародонтита (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Изменение количественных показателей бактериальной нагрузки и доли грамотрицательных бактерий

Changes in quantitative indicators of bacterial load and the proportion of gram-negative bacteria

Параметры Parametres	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Среднее число колоний бактерий (CFU) Average number of bacterial colonies (CFU)	2.5×10^6	1.9×10^6	2.6×10^6	1.1×10^6
Доля грамотрицательных бактерий (%) Proportion of gram-negative bacteria (%)	80 ± 5	75 ± 4	82 ± 6	45 ± 3

Анализ данных таблицы подчеркивает, что ингибиторы биосинтеза ЛПС оказывают значительное воздействие на микробный состав, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, характерных для воспалительных процессов в пародонтальных тканях. Уменьшение бактериальной нагрузки у пациентов основной группы после терапии указывает на перспективность данного подхода для модуляции микробиома пародонтальных карманов, что способствует улучшению состояния пародонта и снижению воспалительного ответа.

Анализ показателей иммуноферментного анализа (ELISA) продемонстрировал, что применение ингибиторов биосинтеза липополисахаридов оказывает значительное влияние на снижение провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF-α в тканях пародонта. Такое снижение указывает на выраженное противовоспалительное действие данных препаратов, что имеет особое значение в условиях агрессивного пародонтита, где хроническое воспаление является основным фактором разрушения тканей. В основной группе наблюдалась выраженная модуляция воспалительного ответа, что свидетельствует о способности ингибиторов ЛПС снижать интенсивность воспалительного каскада на уровне цитокиновой активности и, следовательно, умень-

шать негативное воздействие на пародонтальные ткани (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 2, подчеркивают, что применение ингибиторов биосинтеза ЛПС позволяет значительно уменьшить уровень ключевых провоспалительных медиаторов, IL-1 и TNF-α, которые играют центральную роль в развитии воспалительных реакций и разрушении тканей. Такая регуляция цитокиновой активности способствует стабилизации тканей пародонта и может быть важным компонентом комплексного подхода к лечению агрессивного пародонтита.

Гистологический анализ предоставил возможность детально изучить изменения в структуре тканей пародонта после применения ингибиторов биосинтеза липополисахаридов. Препараты оказали значительное влияние на состояние клеточных структур в основной группе, где наблюдалось снижение воспалительной инфильтрации и уменьшение уровня дегенеративных процессов в тканях. Эти результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии ингибиторов на ткани пародонта, что может быть связано с их способностью модулировать воспалительный процесс и предотвращать дальнейшее разрушение клеточных компонентов (табл. 3).

Таблица 2
Table 2

Уровни провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF-α
Levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-α

Параметры Parametres	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
IL-1 (пг/мл)	160±12	140±11	165±13	85±7
TNF-α (пг/мл)	210±15	190±12	215±14	95±6

Таблица 3
Table 3

Гистологические параметры состояния тканей пародонта
Histological parameters of periodontal tissue condition

Параметры Parametres	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Степень воспалительной инфильтрации (баллы) Degree of inflammatory infiltration (score)	3.5±0.3	3.2±0.2	3.6±0.2	1.5±0.1
Уровень дегенерации тканей (%) Level of tissue degeneration (%)	70±6	65±5	72±5	30±3

Показатели, представленные в таблице 3, подчеркивают значительное улучшение состояния тканей пародонта в основной группе после терапии ингибиторами ЛПС. Снижение воспалительной инфильтрации и уменьшение уровня дегенерации тканей подтверждают потенциал этих препаратов для стабилизации клеточных структур, что может способствовать замедлению прогрессии пародонтита и обеспечению более благоприятного исхода лечения.

Анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) показал значительное снижение экспрессии генов, ответственных за воспалительные процессы и деградацию тканей, в основной группе пациентов, получавших терапию ингибиторами биосинтеза липополисахаридов. Снижение активности генов, таких как MMP-8 и RANKL, свидетельствует о молекулярном воздействии ингибиторов на ключевые механизмы разрушения тканей при агрессивном пародонтите. Подавление экспрессии этих генов указывает на потенциал ингибиторов ЛПС в контроле воспалительных реакций и предотвращении структурных изменений в пародонтальных тканях (табл. 4).

Данные, представленные в таблице 4, подчеркивают, что ингибиторы биосинтеза ЛПС оказывают выраженное влияние на молекулярные механизмы воспаления и разрушения тканей. Снижение экспрессии генов MMP-8 и RANKL способствует сохранению целостности тканей пародонта, что имеет важное значение для профилактики и терапии структурных изменений, связанных с агрессивным пародонтитом.

Морфометрический анализ показал значительное улучшение плотности и объема костной ткани альвеолярного отростка у пациентов основной группы, что указывает на регенеративное воздействие ингибиторов биосинтеза липополисахаридов на костные структуры. В основной группе после курса терапии отмечалось повышение плотности костной ткани до 1,04 г/см³ по сравнению с исходными значениями, что указывает на положительное влияние препаратов на минерализацию и восстановление кост-

ной ткани. Объем костной ткани увеличился с 34% до 55%, что подтверждает положительное влияние ингибиторов ЛПС на восстановление и стабильность пародонтальных структур. В контрольной группе такие изменения выражены значительно меньше: плотность костной ткани повысилась лишь до 0.85 г/см³, а объем костной ткани — до 38%. Эти результаты подчеркивают, что использование ингибиторов биосинтеза ЛПС способствует активной регенерации костной ткани, что является важным компонентом в комплексной терапии агрессивного пародонтита, направленной на сохранение и стабилизацию альвеолярного отростка.

Таким образом, анализ биомаркеров оксидативного стресса продемонстрировал значительное снижение уровня малонового диальдегида (МДА) и повышение антиоксидантной активности у пациентов основной группы, получавших терапию ингибиторами биосинтеза липополисахаридов. Эти изменения свидетельствуют о выраженном антиоксидантном действии препаратов, которые эффективно снижают уровень окислительного стресса в тканях пародонта. В основной группе после лечения уровень МДА снизился почти в два раза, указывая на уменьшение процессов перекисного окисления липидов, что способствует снижению повреждений тканей. Одновременно было зафиксировано значительное увеличение антиоксидантной активности, что укрепляет защитные механизмы тканей и повышает их устойчивость к воспалительным процессам, типичным для агрессивного пародонтита. В контрольной группе улучшения показателей были менее выраженными, что подчеркивает роль ингибиторов ЛПС в повышении антиоксидантной защиты тканей пародонта.

Ингибиторы биосинтеза липополисахаридов показали выраженный фармакологический эффект в лечении агрессивного пародонтита, включая снижение бактериальной нагрузки, подавление воспаления, улучшение состояния тканей пародонта и регенерацию костной структуры.

Таблица 4

Table 4

Показатели экспрессии генов, связанных с воспалением и разрушением тканей
Indicators of gene expression associated with inflammation and tissue destruction

Параметры Parametres	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Экспрессия MMP-8 (относит. ед.) MMP-8 expression (relative units)	2.3±0.2	2.1±0.1	2.4±0.3	1.1±0.1
Экспрессия RANKL (относит. ед.) RANKL expression (relative units)	2.5±0.3	2.3±0.2	2.6±0.3	1.2±0.1

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

У испытуемых получено добровольное информированное согласие.

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

Ханмурзаева Н.Б. – разработка идеи и дизайна исследования, сбор материала, сбор данных, написание статьи; Будайчиев Г.М.-А. – написание статьи, анализ полученных данных, статистический анализ результатов; Ханмурзаева С.Б. – подбор литературы, анализ литературы, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scanu A., Giraud C., Galuppini F., Lazzarin V., Pennelli G., Sivoletta S., Stellini E., Oliviero F., et al. Periodontal Injection of Lipopolysaccharide Promotes Arthritis Development in Mice. *Inflammation*. 2019;42(3):1117-1128. DOI: 10.1007/s10753-019-00975-6.
2. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J Dent*. 2020;14(3):483-495. DOI: 10.1055/s-0040-1712718.
3. Shaikh H.F.M., Patil S.H., Pangam T.S., Rathod K.V. Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(2):101-106. DOI: 10.4103/jisp.jisp_385_17.
4. Xu J., Yu L., Ye S., Ye Z., Yang L., Xu X. Oral microbiota-host interaction: the chief culprit of alveolar bone resorption. *Front Immunol*. 2024;15:1254516. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1254516.
5. Kurgan S., Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):51-67. DOI: 10.1111/prd.12146.
6. Bostanci N., Belibasakis G.N. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontology 2000*. 2018;76(1):68-84. DOI: 10.1111/prd.12154.
7. Li J., Wang Y., Tang M., Zhang C., Fei Y., Li M., Li M., Gui S., et al. New insights into nanotherapeutics for periodontitis: a triple concerto of antimicrobial activity, immunomodulation and periodontium regeneration. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):19. DOI: 10.1186/s12951-023-02261-y.
8. Peng S., Fu H., Li R., Li H., Wang S., Li B., Sun J. A new direction in periodontitis treatment: biomaterial-mediated macrophage immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):359. DOI: 10.1186/s12951-024-02592-4.

Поступила в редакцию 16.06.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Ханмурзаева Н.Б., Будайчиев Г.М.-А., Ханмурзаева С.Б. Фармакологический потенциал ингибиторов биосинтеза липополисахаридов для прерывания патогенеза агрессивного пародонтита. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):107–112. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/12. EDN: WLQXYU.

PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF LIPOPOLYSACCHARIDE BIOSYNTHESIS INHIBITORS IN DISRUPTING THE PATHOGENESIS OF AGGRESSIVE PERIODONTITIS

© Khanmurzaeva N.B., Budaichiev G.M.A., Khanmurzaeva S.B.

Dagestan State Medical University (DSMU)

1, Sh. Alieva Str., Makhachkala, Dagestan Republic, 367020, Russian Federation

Objective – to evaluate the pharmacological potential of inhibitors of lipopolysaccharide biosynthesis in interrupting the pathogenesis of aggressive periodontitis.

Materials and methods. The study included 60 patients diagnosed with aggressive periodontitis. The patients were randomized into two groups: the main group (n=30) received therapy with lipopolysaccharide biosynthesis inhibitors, while the control group (n=30) received standard treatment consisting of occupational hygiene and anti-inflammatory measures.

Results. The study of the effectiveness of lipopolysaccharide biosynthesis inhibitors in the treatment of aggressive periodontitis showed significant changes in inflammatory and microbiological parameters, as well as in the structure of periodontal tissues.

Conclusion. Inhibitors of lipopolysaccharide biosynthesis have shown a pronounced pharmacological effect in the treatment of aggressive periodontitis, including reduction of bacterial load, suppression of inflammation, improvement of periodontal tissue and regeneration of bone structure.

Keywords: aggressive periodontitis; inhibitors of LPS biosynthesis; inflammation; cytokines; microbiology; tissue regeneration.

Khanmurzaeva Naida B. – Cand. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Pharmacology, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3102-5230. E-mail: nkhanmurzayeva@inbox.ru (corresponding author).

Budaichiev Gasan M.-A. – Cand. Med. Sci., Assistant at the Department of Therapeutic Dentistry, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4687-6169. E-mail: bgma05@mail.ru

Khanmurzaeva Saida B. – Cand. Med. Sci., Assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6380-3156. E-mail: nkhanmurzayeva@inbox.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The subjects received voluntary informed consent.

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.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khanmurzaeva N.B. – development of the idea and design of research, collection of material, data collection, writing an article; Budaichiev G.M.-A. – writing an article, analysis of the data obtained, statistical analysis of the results; Khanmurzaeva S.B. – selection of literature, literature analysis, writing an article.

Received 14.12.2024

Accepted 25.10.2025

For citation: Khanmurzaeva N.B., Budaichiev G.M.A., Khanmurzaeva S.B. Pharmacological potential of lipopolysaccharide Biosynthesis inhibitors in disrupting the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Humans and their health*. 2025;28(4):107–112. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/12. EDN: WLQXYU.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ВЕНЕЧНОГО СИНУСА СЕРДЦА ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© Подтишкина В.Ю.¹, Дмитриева Е.Г.^{1,2}, Якимов А.А.^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет (УГМУ)

Россия, 620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (УрФУ)

Россия, 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Цель – дать анатомическую характеристику венечного синуса (ВС) сердца плода человека.

Материалы и методы. Исследовали 43 препарата сердца. При помощи стереомикроскопа Olympus SZX2-ZB10 при увеличении 4,725–45 измеряли размеры ВС, изучали его заслонку, рельеф интимы. Микроскопическую анатомию стенок ВС изучали на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, по Массону, ван Гизону, а также при помощи сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. ВС начинался на середине расстояния между левой легочной поверхностью и «крестом» сердца. Длина ВС увеличивалась с 6,26 мм (16-22 недели) до 12,63 мм (23-36 недель), коррелируя с длиной желудочкового комплекса ($R_s=0,88$; $p<0,05$). Ширина ВС была вариабельна в разных участках ВС, в 70% случаев ширина возрастала по направлению кровотока, достигая у «креста» сердца 1,84 мм (16-22 недели) и 2,62 мм (23-36 недели). В месте перехода большой вены сердца в ВС всегда имелся устьевой клапан, представленный заслонкой и/или валиком в ее основании. В устье ВС в 19 случаях из 20 выявлена заслонка. Число притоков ВС составило от 2 до 6 (медиана – 4), включая 2-3 нижние вены левого желудочка, 1-2 задние вены левого предсердия. Крупнейший приток – средняя вена сердца – всегда была одиночной. ВС располагался в миокардиальной «муфте», определявшей толщину его стенок и, как правило, имевшей два слоя: продольный и циркулярный. В ряде случаев выявлены складки интимы ВС, сонаправленные с кровотоком.

Заключение. Анатомия ВС сердца плода человека имеет как типичные, инвариантные характеристики, так и специфические признаки, которые проявлялись разным соотношением размеров ВС, особенностями микроанатомии клапанов и топографией стенок ВС.

Ключевые слова: развитие плода человека; анатомия сердца; сосуды сердца; вены сердца; венечный синус сердца; миокард.

Подтишкина Виктория Юрьевна – ассистент кафедры анатомии человека, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0009-0003-9089-2638.

Дмитриева Евгения Германовна – ст. преподаватель кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, УГМУ, г. Екатеринбург; ст. преподаватель кафедры медицинской биохимии и биофизики, УрФУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0002-2973-3481.

Якимов Андрей Аркадьевич – канд. мед. наук, доцент, институт хирургии, УГМУ, г. Екатеринбург; доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики, УрФУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0001-8267-2895. E-mail: ayakimov07@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от болезней сердца и кровеносных сосудов объясняет стабильно высокий интерес морфологов к изучению различных аспектов структурной организации сердца и его сосудов. Достаточно подробно исследована морфология миокарда, клапанного аппарата сердца, венечных артерий, особенно при патологических процессах, однако нормальная (типовая и вариантная) анатомия сердца изучена в меньшей степени. Среди публикаций, посвященных строению и топографии сосудов сердца, недостаточно работ, освещающих анатомию вен [1]. Между тем характер метаболических процессов в миокарде и его функциональное состояние во многом определяются эффективностью его венозного дренажа [2]. В литературе описаны особенности подэпикардиальных вен в разные периоды детства и у взрослого человека [2–6], при этом особенности вен сердца в плодном периоде разви-

тия человека описаны в единичных источниках литературы [7–9].

Главным венозным коллектором сердца является венечный синус (ВС). Он залегает на диафрагмальной поверхности сердца в левой половине венечной борозды и тесно связан с миокардом задненижней стенки левого предсердия (ЛП). Противоречивы сведения о том, что считать анатомическими маркерами места начала ВС. Согласно одним источникам, ВС образуется при слиянии кривой вены левого предсердия (вена Маршалла) и большой вены сердца (БВС) [10–12], однако локализация этого конfluence вариабельна, поэтому некоторые исследователи при определении места начала ВС ориентировались на устьевой клапан БВС – клапан Вьессена [5, 13]. В единственном обзоре анатомии сердца плода, проиндексированном в международных системах цитирования Scopus и PubMed, нет никаких конкретных данных о ВС плода человека [14].

До настоящего времени нет точных данных о количестве притоков ВС в сердце плода. В единичных публикациях крайне скупо описана структурная организация замыкающего аппарата устьев притоков ВС и его истока (БВС). В сердце плода не изучены варианты формы ВС, особенности строения стенок ВС, топографические соотношения с близлежащими структурами: стенками предсердий, ветвями венечных артерий [8].

Анатомические характеристики вен сердца в плодном периоде развития человека важны для понимания возрастных особенностей становления анатомии сердца и закономерностей его строения на этапах онтогенеза, для уточнения критериев нормального строения сердца. Количественные характеристики (размеры, количество притоков) ВС пополнят цифровую платформу анатомии, могут быть востребованы специалистами фетальной медицины при лечебных и диагностических манипуляциях. В частности, точная информация о положении проксимального отдела ВС позволит свести к минимуму травматизацию ВС при эндоваскулярном расширении овального окна – операции, которая в настоящее время выполняется на плодных сердцах при гипоплазии левого желудочка. Корреляционные связи между параметрами морфометрической гистотопографии ВС, например, значениями толщины стенок ВС и размерами сердца, которые можно определить неинвазивными методами у живого плода, могут быть использованы при математическом моделировании и оценке риска перфорации стенок ВС или смежных с ним стенок предсердий при внутрисердечных эндоваскулярных операциях на сердце плода. Цель – получить предварительные данные о размерах, форме, строении стенки и положении ВС нормального (сформированного без пороков и «малых» аномалий) сердца человека 16–36 недель внутриутробного развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – наблюдательное, поперечное, маскированное. Отбор препаратов производил патолог, который руководствовался нижеуказанными критериями, но в исследовании не участвовал. Критерии включения: а) срок внутриутробного развития – от 16 до 36 недели, б) внешне обычно сформированное леворасположенное сердце. Критерии ограничения: а) макроскопические признаки заболеваний сердца плода, в том числе пороки сердца или его сосудов, выявленные при патологоанатомическом вскрытии, б) деформация, повреждение стенок ВС или камер сердца, смежных с ВС, в) для гистологических препаратов – аутолиз. В выбороч-

ную совокупность вошли 43 препарата сердца. На препаратах, фиксированных в 10% нейтральном формалине, штангенциркулем ШЦЦ-I-200-0,01 (Челябинский инструментальный завод, точность 0,03 мм) измеряли длину и ширину желудочкового комплекса сердца. Анатомические препараты (n1=20) изучали под стереоскопическим микроскопом Olympus SZX2-ZB10 с линзой Берлоу 0,75X, тринокулярном SZX2-TR30, zoom-системой от 0,63 до 6,3 при общем увеличении от 4,725X до 45X. Для фотографирования и морфометрии использовали цифровую камеру LevenGuk 10MP, персональный компьютер и программное обеспечение TourView 3.5. Офтальмологическими пинцетами и одноразовыми скальпелями со стороны диафрагмальной поверхности сердца удаляли эпикард с ВС, измеряли длину и ширину ВС, затем послойно препарировали ВС. Для изучения заслонки ВС вскрывали правое предсердие.

Из другой группы сердца (n2=20) готовили гистологические препараты. Из 10 макропрепаратов разрезами, перпендикулярными длинной оси ВС, брали кусочки в трех локализациях: 1) в месте начала ВС, 2) на середине его длины и 3) в области «креста» сердца: у изгиба ВС при переходе его из венечной борозды в нижнее пирамидальное пространство. Срезы, приготовленные из таких кусочков, называли вертикальными. У других 10 макропрепаратов предсердия иссекали единым комплексом с ВС, готовили гистотопограммы вдоль ВС в плоскости венечной борозды и примерно перпендикулярные длинной оси сердца. После стандартной гистологической проводки материал заключали в парафин, на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (USA) готовили срезы 3 мкм, окрашивали гематоксилином Карацци и эозином, по ван Гизону и по Массону с анилиновым синим в соответствии с протоколами производителя (БиоВитрум, Россия). Препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа Olympus CX31 (Япония) с камерой TourCam U31SPM18000KPA (TourTek Photonics Co, Китай), измерения проводили в программах ADF Image Capture 4.7. (2019) и ImageJ 1.53e (2020), поля зрения объединяли в программе ADF Image Capture 4.7. (2019), используя опцию «сшивка».

Для сканирующей электронной микроскопии из стенок камер сердца, фиксированных в 10% формалине на фосфатном буфере (pH=7,4) не менее 24 часов, вырезали кусочки размером 1,5-2,0 мм, содержавшие участки ВС, замораживали в жидком азоте, затем в контейнере при 10^{-2} мбар образец перемещали в камеру предварительной подготовки, где при 10^{-4} – 10^{-6} мбар проводилась сублимация поверхностного слоя льда и напыление платины. Затем образец помещали в камеру микроскопа EVO LS 10 (Carl

Zeiss, ФРГ), в режиме SE1 при увеличении от 30 до 7 500 раз изучали морфологию поверхности объекта. Далее образец возвращали в камеру предварительной подготовки, производили скалывание фрагмента стенки ВС, повторно напыляли платиной и в том же режиме изучали особенности трехмерного строения стенки ВС на площади скола.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 12 (StatSoft Inc, США). При помощи W-критерия Шапиро-Уилка оценивали соответствие распределения значений нормальному закону. При выполнении множественных сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса и при выявлении статистически значимых различий переходили к процедуре попарного сравнения с использованием U-критерий Манна-Уитни, в противном случае принимали нулевую гипотезу о равенстве средних. Результаты представляли в виде медианы (Me) и крайних значений (min; max). Для того чтобы в последующих исследованиях рассчитать оптимальную численность выборки, находили

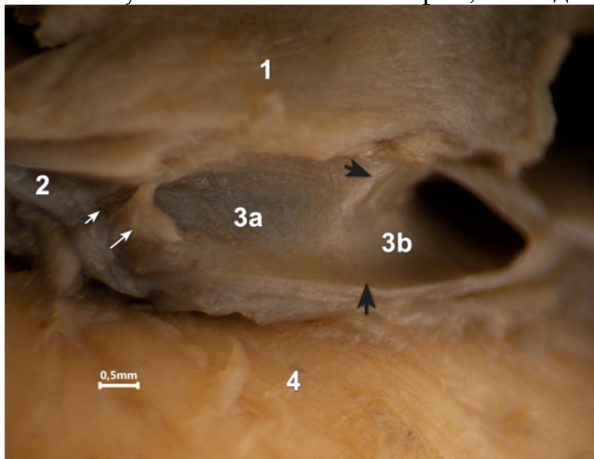


Рис. 1. Венечный синус сердца плода (вскрыт продольно, задняя стенка иссечена). Вид со стороны диафрагмальной поверхности сердца. 1 – задненижняя стенка левого предсердия, 2 – большая вена сердца, 3 – венечный синус сердца (3а – его латеральная часть, расположенная в венечной борозде, 3б – его медиальная часть перед впадением в правое предсердие), 4 – нижняя стенка левого желудочка. Устьевой клапан большой вены сердца показан тонкими белыми стрелками, место изгиба венечного синуса у «креста» сердца показано толстыми чёрными концами стрелок.

Fig. 1. Coronary sinus of the fetal heart (opened longitudinally, the posterior wall is excised). View from the diaphragmatic surface of the heart. 1 – posteroinferior wall of the left atrium, 2 – great cardiac vein, 3 – coronary sinus of the heart (3a – its lateral part, located in the coronary groove, 3b – its medial part before entering the right atrium), 4 – inferior wall of the left ventricle. The ostial valve of the great cardiac vein (white arrows), the bend of the coronary sinus at the "crux" of the heart (thick black arrowheads).

среднее значение и его стандартное отклонение. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (R_s) и шкалу Чеддока (сильной считали корреляционную связь при $R_s > 0,7$). Уровень значимости α принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На всех анатомических препаратах ВС от места своего формирования до «креста» сердца располагался прямолинейно, без изгибов в венечной борозде. Между тем, у взрослых ВС нередко находился под углом к венечной борозде, пересекая ее, частично или полностью смещаясь вверх, на стенку левого предсердия [15]. Единственный изгиб располагался при переходе ВС из венечной борозды в нижнее пирамидальное пространство (рис. 1, 2). Этот изгиб был отмечен на всех изученных нами препаратах, но он не является специфичным для пренатального периода, так как, по данным литературы, встречался и у взрослого человека [16, 17].

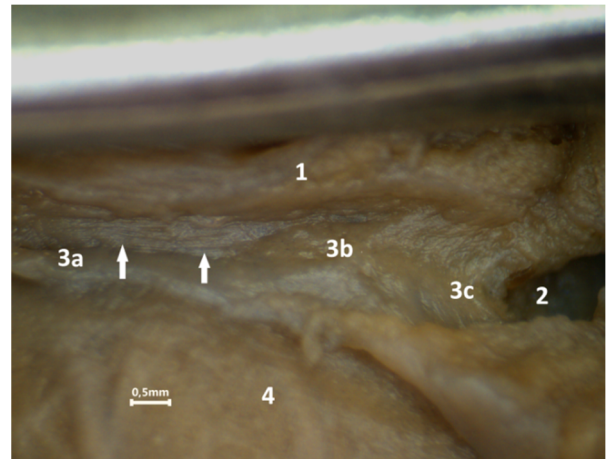


Рис. 2. Рельеф стенок венечного синуса сердца (синус вскрыт продольно). Вид со стороны диафрагмальной поверхности сердца. 1 – задненижняя стенка левого предсердия, 2 – полость правого предсердия, 3 – венечный синус сердца в месте своего начала (3а), в месте изгиба у «креста» сердца при переходе в нижнее пирамидальное пространство (3б), в месте окончания (3с), 4 – нижняя стенка левого желудочка. Стрелками показаны продольные складки внутренней оболочки.

Fig. 2. Relief of the coronary sinus walls (the sinus is opened longitudinally). View from the diaphragmatic surface of the heart. 1 – posteroinferior wall of the left atrium, 2 – cavity of the right atrium, 3 – coronary sinus of the heart at its point of origin (3a), at the "crux" of the heart when bending to enter the inferior pyramidal space (3b), at the end (3c), 4 – inferior wall of the left ventricle, intimal longitudinal folds (arrows).

Специфичным для препаратов настоящего исследования было начало ВС не на левой легочной поверхности сердца, а у середины расстояния между этой поверхностью и «крестом» сердца. Другими словами, устьевой клапан БВС, который считали местом начала ВС, располагался примерно на середине длины нижней стенки ЛП, медиальнее, чем в сердцах взрослых [16, 17]. Медиана длины ВС в 16-22 недели была равна 6,26 мм, значения варьировали от 5,23 до 9,75 мм, в 23-36 недель длина достигла 12,63 мм (вариация от 5,94 до 19,5 мм) и зависела от длины желудочкового комплекса ($R_s=0,88$; $p<0,05$). Ширина ВС в разных участках, как правило, различалась. У плодов 16-22 недель в месте начала ВС она составила 1,46 мм (0,98-2,2 мм), у середины синуса была равна 1,68 мм (1,29-3,01 мм), у «креста» сердца 1,84 мм (1,38-3,49 мм). В 23-36 недель медианы и диапазоны вариации ширины ВС в тех же местах составили соответственно 2,03 мм (1,21-3,43 мм), 2,22 мм (1,09-4,75 мм) и 2,62 мм (1,84-5,09 мм). В 70% (14 из 20) ширина ВС по направлению кровотока увеличивалась. Расширение ВС по кровотоку было отмечено в сердцах людей молодого и среднего возраста [18]. Но на четырех макропрепаратах ВС по направлению кровотока, наоборот, суживался. На двух препаратах ширина ВС от его начала до середины уменьшалась, после чего увеличивалась. Зависимость ширины ВС от ширины сердца была слабой ($R_s=0,374$; $p<0,05$), что можно объяснить существенной вариабельностью значений ширины ВС в разных его участках. Форму ВС считают цилиндрической или конической [19], а также булавовидной или бобовидной [10]. Проведенный в настоящем исследовании анализ размеров ВС в разных участках и их соотношений показал, что форма ВС более сложная, чем принято считать, и она навряд ли может быть аппроксимирована какой-то стереометрической фигурой. Индивидуальная изменчивость формы ВС проявляется уже в плодном периоде развития. ВС сердца плода характеризуется трехмерной конфигурацией, которая наиболее вариабельна в его конечной части – у «креста» сердца.

Заслонка ВС в месте его впадения в правое предсердие имела в 95% (19 из 20), на 18 из 19 препаратов она имела полулунную форму, в одном случае была нитевидной. Преобладание заслонки ВС полулунной формы отмечено у взрослых людей [13, 20]. В литературе описаны редкие (сетевидные, фенестрированные, перфорированные, нитевидные) варианты заслонки ВС [5, 20]. Очевидно, в систолу предсердий они не перекроют устье ВС даже частично, следовательно, не могут играть роль клапана ВС и функционально несостоятельны.

В месте перехода БВС в ВС в 100% случаев был обнаружен устьевой клапан (клапан Вьессена). Принято считать, что этот клапан представлен лишь полулунной заслонкой [15]. S. Sławek-Szmyt et al. (2021) на материале 560 препаратов сердца людей 16-95 лет выявили клапан Вьессена в 67,9% случаев, чаще всего он состоял из двух заслонок [13]. В другом исследовании также на материале сердец взрослых людей частота выявления этого клапана составила 62,1%, чаще встречался однозаслоночный вариант [11]. В настоящем исследовании на всех препаратах, изученных под стереомикроскопом, наиболее надежным и постоянным маркером устья БВС был своеобразный «порог» – возвышение в форме валика на передненижней стенке сосуда в месте начала ВС. Гистологически в этом участке верифицированы коллагеновые и эластические волокна. Этот «порог» служил местом начала для одной, реже двух створок клапана (рис. 1). Створки представляли собой дупликацию эндотелия (рис. 3). При рутинных гистологических покрасках мы не обнаружили гладких миоцитов в створках. Между тем в литературе есть иммуногистохимические подтверждения наличия гладкомышечных элементов как в стенках вен, непосредственно впадающих в предсердия плода [9], так и в стенках ВС взрослого человека [18].

Количество притоков ВС варьировало от двух до шести (медиана – четыре), что согласуется с данными [12, 13]. Постоянными притоками были две-три нижние вены левого желудочка, косая вена ЛП, а также одна-две задние вены ЛП. Самым крупным притоком была средняя вена сердца, она всегда была одиночной, впадала в ВС у «креста» сердца. Всеми методами, использованными в настоящем исследовании, в устье средней вены сердца был верифицирован клапан, он представлял собой заслонку полулунной формы, прикрывал около 30% площади устья. В отличие от устьевого клапана БВС, валик у основания этой заслонки не выявлен. По данным литературы, в сердце взрослого человека устьевой клапан средней вены сердца встречался вдвое чаще, в 61% случаев, был представлен одной или двумя заслонками [5]. По-видимому, в плодном периоде формирование этого замыкательного механизма еще не завершено. Клапанов в устьях иных притоков ВС не обнаружено ни на макро-микроскопическом уровне, ни на гистологических препаратах.

Стенка ВС состояла из слоя эндотелиальных клеток, тонкого слоя соединительнотканых волокон и гладких миоцитов. При изучении макропрепаратов при помощи стереомикроскопа в 13 случаях из 20 внутренний рельеф ВС

оказался гладким, в семи случаях интима формировала складки. По отношению к длинной оси ВС складки были продольными на четырех препаратах, косыми – на трех. Кроме того, складки интимы были верифицированы методом сканирующей электронной микроскопии

как у ВС, так и в средней вене сердца (рис. 4). Снаружи ВС был покрыт перикардом. Особенностью подсерозной основы ВС сердца плода было относительно малое количество адипоцитов и преобладание рыхлой соединительной ткани.

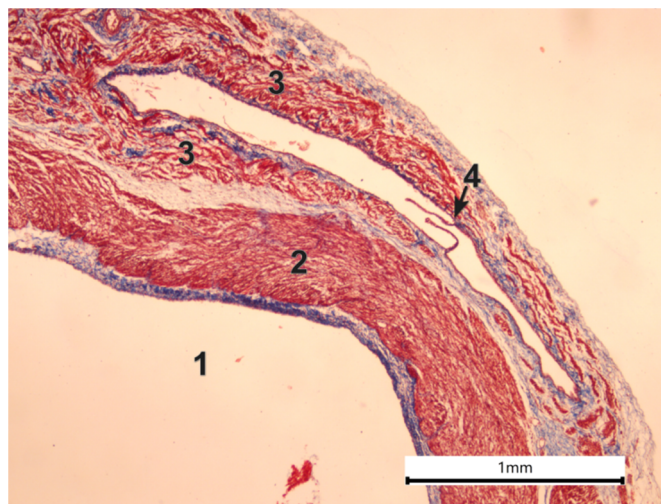


Рис. 3. Латеральный отдел венечного синуса сердца в венечной борозде. Продольный срез. 1 – полость левого предсердия, 2 – миокард задненижней стенки левого предсердия, 3 – миокардиальная «муфта» венечного синуса, 4 – устьевой клапан большой вены сердца. Окраска по Массону. Об. 4.

Fig. 3. Lateral part of the coronary sinus of the heart in the coronary sulcus. Longitudinal section. 1 – cavity of the left atrium, 2 – myocardium of the posteroinferior wall of the left atrium, 3 – myocardial "sleeve" of the coronary sinus, 4 – ostial valve of the great cardiac vein. Masson trichrome. Ob. 4.

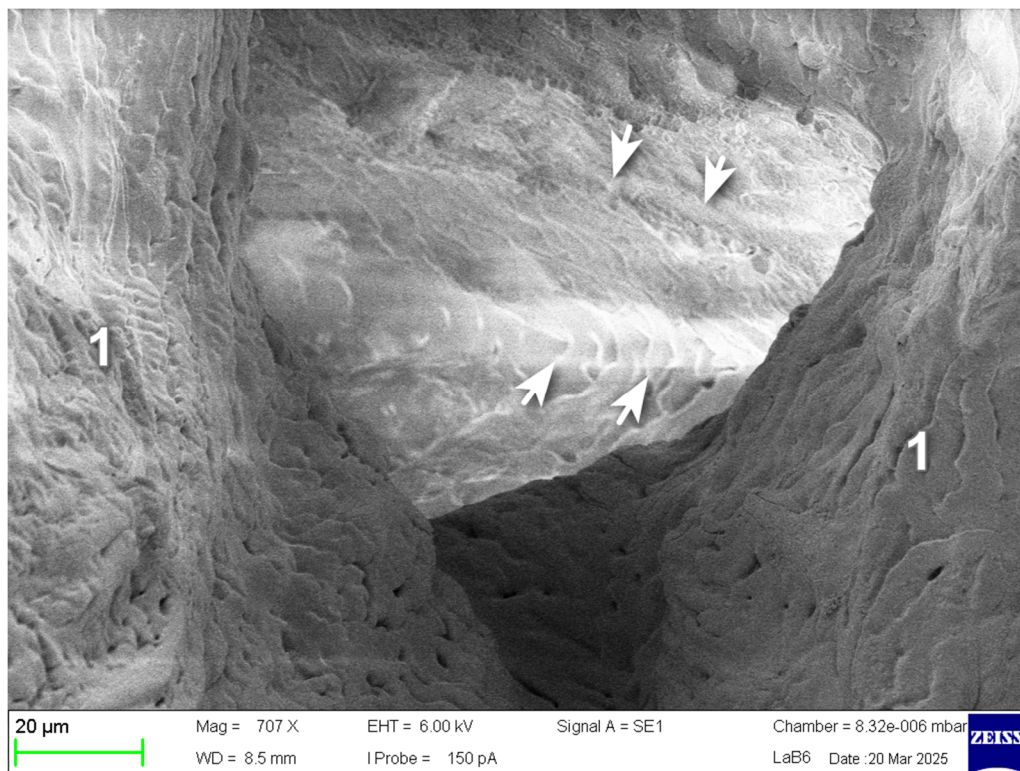


Рис. 4. Устье средней вены сердца (вид сверху, из венечного синуса). 1 – стенки венечного синуса. Стрелками показаны складки внутренней оболочки средней вены сердца.

Fig. 4. The orifice of the middle cardiac vein (superior view from the coronary sinus). 1 – walls of the coronary sinus, intimal folds of the middle cardiac vein (arrows).

Важнейшей особенностью ВС, отличающей его от прочих вен, является участие миокарда задненижней стенки ЛП в формировании его средней оболочки [15, 16]. Миокард, окружающий ВС, в англоязычных источниках известен как мышечный рукав или манжета (sleeve, cuff), а в русскоязычной литературе как миокардиальная «муфта». В настоящем исследовании методом препарирования миокардиальная «муфта» выявлена в задней стенке ВС на всех 20 препаратах. При изучении гистологических препаратов «муфта» ВС отсутствовала только в одном случае из 20, в месте истока ВС. В остальных случаях волокна миокарда ЛП охватывали ВС со всех сторон (рис. 3, 5). Между задненижней стенкой ЛП и этой «муфтой» в латеральном отделе ВС всегда была отчетливо различима прослойка соединительной ткани. Адвентиция, разделяющая мышечную оболочку ВС и миокард ЛП, упоминается в литературе [6]. Менее различимы были границы между «муфтой» ВС и окружающим миокардом предсердий перед впадением ВС в правое предсердие. В редких случаях от соединительнотканной прослойки, отделявшей ВС от стенки ЛП, шли коллагеновые

волокна, они делили «муфту» ВС на слои. Однако чаще слои можно было определить не по наличию какой-то разделяющей их структуры, а по признаку разной ориентации цепочек кардиомиоцитов (рис. 5). По отношению к длинной оси ВС внутренний слой миокарда был продольным, наружный циркулярным. В тех случаях, когда «муфта» не была разделена на слои, волокна миокарда располагались продольно. На одном препарате волокна имели только циркулярное направление. Отмеченная особенность – стратификация «муфты» ВС – сохраняется и у взрослого человека [15, 21]. Миокардиальная «муфта» ВС является типичным анатомическим образованием, хотя в отдельных случаях может отсутствовать; в этом наши результаты согласуются с данными литературы [3, 5]. Эмбриологическими исследованиями установлено, что ВС развивается из левого рога венозного синуса сердца [3, 22], иммуногистохимически в его стенке выявлен гладкомышечный альфа-актин, что позволило верифицировать его как сосуд, а не как производное предсердий, для миокарда которых характерна положительная реакция на предсердный натрийуретический пептид [15].



Рис. 5. Строение оболочек венозного синуса сердца. Поперечный срез через среднюю треть синуса. 1 – полость венозного синуса, 2 – миокард задней стенки левого предсердия, внизу продолжающийся в «муфту» венозного синуса, 3 – нижняя стенка левого предсердия, 4 – нижняя стенка левого желудочка, 5 – подсерозная основа венечной борозды. Задняя стенка венозного синуса частично состоит из циркулярного (черные стрелки) и продольного слоя (белые концы стрелок). Окраска по Массону. Об. 4.

Fig. 5. Structure of the coronary sinus wall. Cross-section through the middle third of the sinus. 1 – cavity of the coronary sinus, 2 – myocardium of the posterior wall of the left atrium continues below into the coronary sinus' "sleeve", 3 – lower wall of the left atrium, 4 – lower wall of the left ventricle, 5 – subserosal tissue of the coronary groove. Posterior wall of the coronary sinus partly consists of a circular (black arrows) and longitudinal layer (white arrowheads). Masson trichrome. Ob. 4.

На стадии 15 по Карнеги ВС эмбриона человека имеет свою собственную стенку, обособленную от стенок будущих предсердий (рис. 8 в [22]), однако уже к началу плодного периода (стадия 21) передняя стенка ВС и задненижняя стенка ЛП на гистотопограммах являются единым целым (рис 7d в [23]). Клиническое значение миокардиального покрова ВС состоит в том, что он может содержать кардиомиоциты, которые формируют дополнительный путь входа импульса в предсердно-желудочковый узел проводящей системы, могут явиться субстратом аритмий макро-re-entry, особенно при генетических дефектах белков вставочных дисков и щелевых контактов, и клинически проявляться внезапной смертью ребенка.

При анализе значений толщины стенок ВС как на поперечных гистотопограммах, так и на вертикальных срезах (табл. 1) обратила на себя внимание высокая степень вариации значений одного и того же параметра, особенно широкий диапазон значений был характерен для третьей локализации, которая соответствовала месту изгиба ВС при его переходе из венечной борозды в нижнее пирамидальное пространство, вблизи впадения в правое предсердие. Несмотря на то, что статистически значимые различия значений толщины стенок ВС в трех локализациях не обнаружены, более тонкие стенки были характерны для места начала ВС, более толстые – для медиальной (проксимальной по кровотоку) половины (табл. 1, локализации 2 и 3). При изме-

рении толщины передней стенки ВС на поперечных гистотопограммах было установлено, что значения этого параметра в начале ВС находились в диапазоне от 90,7 до 682,0 мкм (Me 201,3 мкм), в середине ВС – от 183,0 до 431,0 мкм (Me 248,1 мкм) и вблизи изгиба ВС в направлении правого предсердия – от 137,4 до 889,2 мкм (Me 290,6 мкм). Не обнаружено статистически значимых различий как для значений толщины передней стенки ($H=5,83$; $p=0,05$), так и задней стенки ВС ($H=2,79$; $p=0,25$). В связи с малым количеством наблюдений и недостаточной чувствительностью непараметрического критерия этот результат нельзя интерпретировать однозначно. В то же время отсутствие различий значений толщины стенок ВС в его проксимальной части может быть отражением общей закономерности, о чем свидетельствуют данные литературы, полученные при изучении ВС взрослого человека. У лиц пожилого возраста толщина передней и задней стенок ВС у «креста» сердца, что соответствует третьей локализации измерений в настоящем исследовании, была одинакова ($p>0,05$), составив $163,73\pm 25,19$ мкм и $154,54\pm 14,69$ мкм соответственно [24]. Корреляционные взаимосвязи между значениями толщины передней и задней стенок ВС и длиной желудочкового комплекса сердца были статистически незначимы. Однако выявлена корреляционная связь между толщиной передней ($R_s=0,523$; $p=0,018$), задней стеной ВС ($R_s=0,480$; $p=0,032$) и шириной сердца.

Таблица 1

Table 1

Толщина стенок венечного синуса сердца на вертикальных гистологических срезах в трех локализациях
Thickness of the coronary sinus walls measured at the vertical histological sections in three localizations

Параметр Parametres	Толщина передней стенки, мкм Thickness of the anterior wall, μm			Толщина задней стенки, мкм Thickness of the posterior wall, μm		
	1	2	3	1	2	3
	Медиана Median	51.1	99.9	97.5	48.7	92.3
Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	55.54 \pm 2	117.23 \pm 74.9	160.67 \pm 150.1	59.3 \pm 4	99.1 \pm 59.7	142 \pm 102
Крайние значения Extreme values	24.2; 84.5	41.2; 255.2	44.2; 540.0	19.9; 158.0	31.2; 213.0	46.8; 404.2

Примечание: 1 – начало венечного синуса (место впадения большой вены сердца в венечный синус); 2 – середина длины венечного синуса; 3 – место изгиба венечного синуса у «креста» сердца при переходе из венечной борозды в нижнее пирамидальное пространство.

Note: 1 – beginning of the coronary sinus (the place where the great cardiac vein enters the coronary sinus); 2 – mid-length of the coronary sinus; 3 – place of the coronary sinus curvature at the “crux” of the heart transition from the coronary groove to the inferior pyramidal space.

Таким образом, в исследовании установлено, что уже в плодном периоде развития для венечного синуса сердца характерна индивидуальная изменчивость размеров и их соотношений. Это проявляется сложной трехмерной конфигурацией синуса, которая не поддается простой геометрической аппроксимации. Устьевого клапан большой вены сердца был выявлен на всех макропрепаратах, его элементами были заслонка и пристеночный валик в ее основании. Заслонка устья венечного синуса имела у 95% плодов и почти всегда была полулунной формы. Миокардиальный покров венечного синуса был практически постоянным, его выраженность существенно влияла на толщину стенок синуса. Внутренняя оболочка синуса в ряде случаев формировала складки, сонаправленные с кровотоком. Полученные данные расширяют фундаментальные представления о дренажных системах сердца и имеют практическое значение для понимания морфогенеза некоторых патологий, ассоциированных с аномалиями развития венечного синуса.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России одобрено получение материала препаратов сердца плодов человека для морфологического исследования (протокол № 3 от 18 марта 2016 года) и выполнение диссертационной работы одним из авторов настоящей статьи с использованием этого материала (протокол № 8 от 24 декабря 2024 года).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена с использованием оборудования анатомио-физиологической лаборатории департамента биологии и фундаментальной медицины, лаборатории кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского Федерального университета, а также УЦКП «Современные нанотехнологии» Уральского Федерального университета (рег. № 2968), поддержанным Минобрнауки РФ (проект 075-15-2021-677).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Подтишкина В.Ю. – информационный поиск, изготовление и изучение анатомических препаратов, изучение гистологических и электронно-микроскопических препаратов, анализ данных, статистическая обработка; Дмитриева Е.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, изготовление и изучение гистологических препаратов, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Якимов А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, информационный поиск, изготовление и изучение анатомических препаратов, подготовка текста статьи, научное и техническое редактирование, критический пересмотр

рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anderson R.H., Cook A.C., Spicer D.E., Hlavacek A.M., Backer C.L., Tretter J. *Surgical anatomy of the coronary circulation*. In: *Wilcox's surgical anatomy of the heart*, 2024:113-132. DOI: 10.1017/9781009387408.006
- Коробкеев А.А., Николенко В.Н., Лежнина О.Ю., Астахова О.Н., Нейжмак Н.В., Галейся Е.Н. *Морфофункциональная организация венозного русла субэпикардального русла сердца человека в возрастном аспекте*. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2012. 176 с. [Korobkeyev A.A., Nikolenko V.N., Lezhnina O.YU., Astakhova O.N., Neyzhmak N.V., Galeysya E.N. *Morphofunctional organization of the venous bed of the subepicardial bed of the human heart in the age aspect*. Stavropol': Stavropol'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet, 2012. 176 p. (in Russ.)]. EDN: QBLPSX.
- Loukas M., Bilinsky S., Bilinsky E., el-Sedfy A., Anderson R.H. Cardiac veins: a review of the literature. *Clin Anat.* 2009;22(1):129-145. DOI: 10.1002/ca.20745
- Mlynarski R., Mlynarska A., Sosnowski M. Anatomical variants of coronary venous system on cardiac computed tomography. *Circ J.* 2011;75(3):613-618. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0736
- Kassem M.W., Lake S., Roberts W., Salandy S., Loukas M. Cardiac veins, an anatomical review. *Translat Res Anatomy.* 2021;23:100096. DOI: 10.1016/j.tria.2020.100096
- Кафаров Э.С., Милтых И.С., Зенин О.К. Венозная система сердца: обзор литературы. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023;18(4):417-423. [Kafarov E.S., Milytkh I.S., Zenin O.K. Cardiac venous system: a literature review. *Medical News of North Caucasus.* 2023;18(4):417-423. (in Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18100. EDN: OSRTHA.
- Naito M., Yu H.C., Kim J.H., Rodríguez-Vázquez J.F., Murakami G., Cho B.H. Topographic anatomy of the fetal inferior vena cava, coronary sinus, and pulmonary veins: Variations in Chiari's network. *Clin Anat.* 2015;28(5):627-637. DOI: 10.1002/ca.22489
- Михалкина М.В. Анализ морфофункциональных параметров субэпикардальных вен сердца человека в промежуточном плодном периоде. *Уральский медицинский журнал.* 2018;4(159):10-12. [Mikhalkina M.V. Analysis of morpho-functional parameters of the subepicardial veins of the human heart in the intermediate fetal period. *Ural Medical Journal.* 2018;4(159):10-12. (in Russ.)]. DOI: 10.25694/URM].2018.04.061. EDN: XSLQUX.
- Kim J.H., Chai O.H., Song C.H., Jin Z.W., Murakami G., Abe H. Observations of foetal heart veins draining directly into the left and right atria. *Folia Morphol (Warsz).* 2019;78(2):283-289. DOI: 10.5603/FM.a2018.0077
- Немирова С.В., Косоногов А.Я., Шахов Е.Б., Никольский А.В., Косоногов К.А., Железнов А.Б., Чехов О.Н., Курникова А.А. Варианты строения коронарного синуса сердца. *Медицинский альманах.* 2016;4(44):79-83 [Nemirova S.V., Kosonogov A.Ya.,

- Shakhov E.B., Nikolsky A.V., Kosonogov K.A., Zheleznov A.B., Zhekhov O.N., Kurnikova A.A. Variants of structure of cardiac coronary sinus. *Meditinskiy Al'manakh*. 2016;4(44):79-83. (in Russ.]. EDN: WQRMBV
11. Żabówka A., Hołda J., Strona M., Koziej M., Krawczyk-Ożóg A., Jasińska K.A., Kuniewicz M., Lelakowski J., et al. Morphology of the Vieussens valve and its imaging in cardiac multislice computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(8):1325-1329. DOI: 10.1111/jce.14018
 12. Sirajuddin A., Chen M.Y., White C.S., Arai A.E. Coronary venous anatomy and anomalies. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(1):80-86. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.08.006
 13. Sławek-Szmyt S., Szmyt K., Żaba C, Grygier M., Lesiak M., Araszkiwicz A. Peculiarities in coronary sinus anatomy: implications for successful cannulation from an autoptic study. *Europace*. 2021;23(11): 1787-1794. DOI: 10.1093/europace/euab108.
 14. Picazo-Angelin B., Zabala-Argüelles J.I., Anderson R.H., Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol*. 2018;11(2): 164-173. DOI: 10.4103/apc.APC_152_17
 15. Каган И.И., Белянин В.В., Демин А.В. Рентгеноанатомические различия венечного синуса сердца по данным прижизненной коронарной ангиографии. *Морфологические ведомости*. 2011;(3): 39-43. [Kagan I.I., Belyanin V.V., Demin A.V. Roentgenoanatomical differences of heart coronary sinus on data of intravital coronary angiography. *Morphological Newsletter*. 2011;(3):39-43. (in Russ.)]. EDN: PZBODV.
 16. Dmitrieva E.G., Gaponov A.A., Iakimov A.A., Khatsko S.L. The coronary sinus and adjacent structures in human adult hearts: Morphometrical cadaveric anatomy. *European Journal of Anatomy*. 2022;26(1):3-17. DOI: 10.52083/BNUM8219
 17. Spicer D.E., Anderson R.H. *Normal cardiac anatomy*. In: Abdulla Ri., et al. (eds.) *Pediatric Cardiology*. Springer, Cham. 2023. DOI: 10.1007/978-3-030-42937-9_103-1
 18. Бокерия Л.А., Ревившвили А.Ш., Серов Р.А., Басараб Ю.С., Давтян К.В., Меликулов А.Х., Шмуль А.В. Топографо-анатомические особенности венечного синуса сердца. *Бюллетень НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2007;8(6):32-40. [Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Serov R.A., Basarab Yu.S., Davtyan K.V., Melikulov A.Kh., Shmul' A.V. Topographic and anatomical features of the coronary sinus of the heart. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2007;8(6):32-40. (in Russ.)]. EDN: JZGQZD.
 19. Echeverri D., Cabrales J., Jimenez A. Myocardial venous drainage: from anatomy to clinical use. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(2):98-105.
 20. Hołda M.K., Klimek-Piotrowska W., Koziej M., Mazur M. Anatomical variations of the coronary sinus valve (Thebesian valve): implications for electrophysiological procedures. *Europace*. 2015;17(6): 921-927. DOI: 10.1093/europace/euu397.
 21. Harsh Kumar Chawre, Vishal Bhadkaria, Joshi S.D., Joshi S.S. Gross and histological study of coronary sinus and its clinical relevance. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2015;4(101): 16655-16661. DOI: 10.14260/jemds/2015/2486
 22. Hiksloops J.P.J.M., Anderson R.H., Lamers W.H., Mohun T.J. *Normal development of the heart*. In: *Pediatric Cardiology*. R. Abdulla et al. (eds.). Springer Nature Switzerland AG. 2023. DOI: 10.1007/978-3-030-42937-9_8-1.
 23. Anderson R.H., Kerwin J., Lamers W.H., Hiksloops J.P.J.M., Mohun T.J., Chaudhry B., Lisgo S., Henderson D.J. Cardiac development demystified by use of the HDBR atlas. *J Anat*. 2024;245(4):517-534. DOI: 10.1111/joa.14066.
 24. Косоуров А.К., Иванов В.А. Строение венечного синуса сердца у взрослых людей. *Морфология*. 2005;128(6):33-37. [Kosourov A.K., Ivanov V.A. Structural features of the heart coronary sinus in adult humans. *Morfologiya*. 2005;128(6):33-37. (in Russ.)]. DOI: 10.34922/AE.2020.158.4.006. EDN: RGILDN.

Поступила в редакцию 27.09.2025
Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Подтишкина В.Ю., Дмитриева Е.Г., Якимов А.А. Особенности строения венечного синуса сердца плода человека: пилотное исследование. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):113–122. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/13. EDN: XNXJTT.

STRUCTURAL FEATURES OF THE CORONARY SINUS IN HUMAN FETAL HEART: A PILOT STUDY

© Podtishkina V.Iu.¹, Dmitrieva E.G.^{1,2}, Iakimov A.A.^{1,2}

¹Ural State Medical University (USMU)

3, Repin Str., Ekaterinburg, Sverdlovskaya region, 620028, Russian Federation

²Ural Federal University (UrFU)

19, Mira Str., Ekaterinburg, Sverdlovskaya region, 620002, Russian Federation

Objective – to provide anatomical features of the coronary sinus (CS) in the human fetal heart.

Materials and methods. We examined 43 heart specimens using an Olympus SZX2-ZB10 stereomicroscope (magnification 4.725-45) to measure CS dimensions, analyze its valve, and assess intimal surface morphology. We studied the microscopic anatomy of the CS walls using hematoxylin-eosin, Masson trichrome, van Gieson staining, and scanning electron microscopy.

Results. The CS originated at the midpoint between the left pulmonary surface and the cardiac "crux". Its length increased from 6.26 mm (16–22 weeks) to 12.63 mm (23–36 weeks), showing a strong correlation with ventricular complex length ($R_s=0.88$; $p<0.05$). In 70% of cases, we observed that CS width expanded along the blood flow direction, reaching 1.84 mm (16–22 weeks) and 2.62 mm (23–36 weeks) near the "crux". At the transition from the great cardiac vein to the CS, we consistently identified an ostial valve, formed by a fold and/or ridge. We detected a valve at the CS orifice in 19 out of 20 specimens. The CS received 2 to 6 tributaries (median: 4), including 2–3 inferior left ventricular veins and 1–2 posterior left atrial veins. The middle cardiac vein, the largest tributary, appeared as a single vessel in all cases. A myocardial "sleeve" surrounded the CS, defining its wall thickness and typically displaying two muscle layers: longitudinal and circular. Some specimens showed intimal folds aligned with blood flow.

Conclusion. The study showed that the human fetal coronary sinus exhibits both consistent anatomical features and individual variations in size, valve structure, and wall histotopography.

Keywords: fetal development; heart anatomy; heart vessels; cardiac veins; coronary sinus; myocardium.

Podtishkina Victoria Iu. – Assistant of the Department of Human Anatomy, USMU, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0003-9089-2638.

Dmitrieva Evgeniya G. – Senior Lecturer at the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, USMU, Ekaterinburg, Russian Federation; Senior Lecturer at the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, UrFU, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2973-3481.

Iakimov Andrei A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Surgery, USMU, Ekaterinburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, UrFU, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8267-2895. E-mail: ayakimov07@mail.ru (corresponding author).

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The Local Ethics Committee of the Ural State Medical University approved the receipt of human fetal heart cadaveric specimens for morphological research (Protocol No. 3 of March 18, 2016) and permitted one of the authors of this paper to include these specimens in the dissertation research (Protocol No. 8 of December 24, 2024).

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 using the equipment of the anatomical and physiological laboratory in the Department of Biology and Fundamental Medicine, the Department of Medical Biochemistry and Biophysics laboratory (Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University), as well as the Ural CCU "Modern Nanotechnologies" of the Ural Federal University (registration No. 2968), supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project 075-15-2021-677).

AUTHORS CONTRIBUTION

Podtishkina V.Iu. – information search, preparation and study of anatomical specimens, study of glass histological and electron microscopic preparations, data analysis, statistical processing; Dmitrieva E.G. – development of the concept and design of the study, glass preparations manufacturing and studying, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; Iakimov A.A. – development of the concept and design of the study, information search, preparation and study of anatomical specimens, writing the article, scientific and technical editing, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Received 27.09.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Podtishkina V.Iu., Dmitrieva E.G., Iakimov A.A. Structural features of the coronary sinus in human fetal heart: a pilot study. *Humans and their health*. 2025;28(4):113–122. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/13. EDN: XNXJTT.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СТИМУЛИРОВАННОЙ ГИПЕРКАПНИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ: ВЛИЯНИЕ НА УРОВНИ HSP70, NF-κB И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ

© Борукаева И.Х., Ашагре С.М., Абазова З.Х., Умов Т.А., Шаваева А.Т.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова (КБГУ)

Россия, 360004, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

В патогенезе гипертонической болезни ключевую роль играют стресс-индуцированные шапероны семейства Hsp70 и транскрипционный фактор NF-κB, регулирующий воспалительные и иммунные ответы.

Цель – оценить воздействие нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией на иммунологические параметры у пациентов с гипертонической болезнью I стадии.

Материалы и методы. Обследованы 160 мужчин с гипертонической болезнью I стадии в возрасте 35–50 лет. Концентрация Hsp70, интерлейкинов IL-6, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови и транскрипционного фактора NF-κB в мононуклеарах крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа до и после проведения курса гипокситерапии.

Результаты. После 18-дневного курса у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровней Hsp70 с $3,65 \pm 0,24$ до $2,95 \pm 0,23$ нг/мл ($p < 0,05$) и NF-κB – с $5,67 \pm 0,31$ до $4,45 \pm 0,36$ нг/мл ($p < 0,05$), а также нормализация цитокинового профиля крови: снижение уровней IL-6 и TNF-α соответственно с $7,21 \pm 0,31$ до $6,34 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,05$) и с $4,63 \pm 0,34$ до $3,56 \pm 0,27$ пг/мл ($p < 0,05$), и увеличение IL-10 с $2,41 \pm 0,18$ до $3,18 \pm 0,26$ пг/мл ($p < 0,05$). Между IL-6, TNF-α и уровнем артериального давления выявлены значимые положительные корреляции. Отмечено ослабление оксидативного стресса: уменьшение малонового диальдегида и рост активности антиоксидантных ферментов.

Заключение. Комбинация интервальной гипокситерапии и стимулированной гиперкапнии у больных гипертонической болезнью I стадии снижает Hsp70 и NF-κB, нормализует цитокиновый профиль и уменьшает оксидативный стресс, что подтверждает ее иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; Hsp70; NF-κB; цитокины; гипокситерапия; гиперкапния; воспаление.

Борукаева Ирина Хасанбиевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0000-0003-1180-228X. E-mail: irborukaeva@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Ашагре Сарон Мерша – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии человека медицинской, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0009-9780-6206. E-mail: srm19850103@gmail.com.

Абазова Залина Хасановна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0000-0003-2827-5068. E-mail: zalina.abazova@mail.ru

Умов Тембулат Алимбекович – студент, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0001-7152-3576. E-mail: tembulat.umov@bk.ru.

Шаваева Алина Тимуровна – студент, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0005-6413-2904. E-mail: savaevaalina@gmail.com.

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, в патогенезе которой лежит умеренное системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, что поддерживает прогрессирование поражения органов-мишеней несмотря на медикаментозную терапию [1]. В последние годы ГБ все чаще рассматривают как состояние с выраженным иммуновоспалительным компонентом, включающим активацию врожденного иммунитета, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительных медиаторов и устойчивые изменения клеточного стресс-ответа [2].

Ключевым регулятором воспалительной транскрипции выступает ядерный фактор κB (NF-κB), активируемый под действием оксидативного стресса, ангиотензина II и сигналов опасности (damage-associated molecular pattern DAMP) [3]. Персистирующая активация NF-κB способствует повышению уровней TNF-α, IL-6 и других медиаторов, усугубляя сосудистое ремо-

делирование, нарушение биодоступности NO и симпатoadреналовую гиперактивность [4]. Параллельно усиливается клеточный стресс-ответ, важным маркером которого является белок теплового шока 70 кДа (Hsp70) [5]. Внутриклеточный Hsp70 выполняет цитопротективные функции – стабилизирует белки, ограничивает активацию ИКК и тем самым тормозит NF-κB; внеклеточный же Hsp70 может действовать как DAMP, взаимодействуя с рецепторами TLR2/4 и поддерживая воспаление [6, 7]. Направленное модулирование осей «Hsp70-NF-κB-цитокины» рассматривается как перспективная точка приложения немедикаментозных вмешательств.

Интервальная гипокситерапия (ИГТ) и стимулированная гиперкапния (СГ) представляют собой формы дозированного дыхательного вмешательства. Короткие повторные эпизоды умеренной гипоксии и гиперкапнии инициируют адаптационные каскады с участием HIF-зависимых путей, антиоксидантной защиты,

вагус-опосредованного противовоспалительного ответа и улучшения эндотелиальной функции. Продемонстрированы эффекты ИГТ на вариабельность сердечного ритма, толерантность к нагрузке, биодоступность NO и маркеры оксидативного стресса [8-11]. Гиперкапния умеренной степени способна усиливать церебральную и системную вазодилатацию, смещать рН-зависимые кривые диссоциации гемоглобина и, по ряду данных, снижать продукцию провоспалительных цитокинов [12, 13]. Однако патогенетические связи этих вмешательств с молекулярными маркерами воспаления при ГБ остаются недостаточно изученными.

Особый интерес представляет влияние сочетанного протокола ИГТ+СГ: гипоксия и гиперкапния по-разному воздействуют на хеморефлекторные и метаболические звенья регуляции, потенциально обеспечивая комплементарную модуляцию NF-κB-зависимой транскрипции, экспрессии Hsp70 и цитокинового профиля. При этом, несмотря на единичные работы [14, 15], систематических данных о направленности и величине изменений Hsp70, NF-κB и соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов при ГБ на фоне ИГТ и СГ недостаточно.

Целью настоящего исследования стала оценка иммуномодулирующего и противовоспалительного действия нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией у пациентов с гипертонической болезнью I стадии с фокусом на три взаимосвязанных маркера: уровень внеклеточного Hsp70, NF-κB и цитокиновый профиль крови (IL-6, IL-10, TNF-α).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн работы предполагал проспективное лонгитудинальное когортное исследование. Критериями включения в исследование являлось наличие подтвержденного диагноза гипертонической болезни I стадии (согласно Клиническим рекомендациям РФ 2024 (Россия): артериальная гипертензия у взрослых), мужской пол, возраст от 35 до 50 лет, отсутствие острых респираторно-вирусных заболеваний и сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, подписание добровольного информированного согласия. Этическое заключение получено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», протокол № 17/22 от 10.10.2024 г.

Все обследованные были рандомизированы на две группы – основную и группу сравнения. В основную группу (n=85) вошли пациенты, ко-

торым наряду со стандартной медикаментозной терапией проводилось комбинированное лечение, включающее нормобарическую интервальную гипокситерапию (ИГТ) и дыхательную гимнастику по методу Бутейко. Группа сравнения (n=75) состояла из пациентов с аналогичным клиническим диагнозом, соответствующего возраста и получавших исключительно лекарственную терапию без применения немедикаментозных подходов. Средний возраст пациентов составил $45,6 \pm 1,1$ года. Медикаментозная терапия включала монотерапию или комбинацию следующих препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – лизиноприл 20 мг в сутки, блокаторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан 40 мг в сутки, антагонисты кальциевых каналов – амлодипин 5 мг в сутки, тиазидные и тиазидоподобные диуретики – индапамид 1,5 мг в сутки, бета-адреноблокаторы (по показаниям) – бисопролол 2,5-5 мг в сутки. Все препараты назначались индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, переносимости и уровня сердечно-сосудистого риска в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ (2024) «Артериальная гипертензия у взрослых» [1].

ИГТ осуществлялась с использованием гипоксикатора OXYTERRA (Россия) по курсу из 18 ежедневных процедур длительностью по 40 минут. Для максимальной адаптации к гипоксии применялся ступенчатый протокол, предусматривающий поэтапное снижение концентрации кислорода в гипоксической смеси: от 12% в первые шесть процедур до 10% в заключительные. Каждая процедура включала четыре гипоксических цикла по 5 минут, чередующихся с пятиминутными интервалами дыхания атмосферным воздухом (содержание O₂ – 20,9%). Индивидуальный подбор концентрации кислорода осуществлялся до начала курса на основании гипоксического теста с мониторингом ЧСС, артериального давления и сатурации кислорода. Для пациентов с гипертонической болезнью I стадии оптимальной оказалась концентрация кислорода 11%, в связи с чем использовались газовые смеси с 12%, 11% и 10% O₂ для ступенчатой адаптации. В дополнение к ИГТ пациенты основной группы выполняли дыхательные упражнения по методике Бутейко пять раз в день на протяжении всего курса, что обеспечивало формирование состояния стимулированной гиперкапнии.

Биологическим материалом для исследования служила венозная кровь, взятая в утренние часы натощак. В крови до и после интервальной гипокситерапии определяли: концентрацию внеклеточных сывороточных белков HSP70 (набором ИФА для определения сывороточного HSP70, FineTest, Китай); цитокинов IL-6, IL-10 и TNF-α

в сыворотке крови (набором ИФА для определения IL-6, IL-10 и TNF- α человека, FineTest, Китай) и ядерного фактора NF- κ B в мононуклеарных клетках крови (лимфоцитах, моноцитах) (набором ИФА для определения ядерного фактора NF- κ B человека, FineTest, Китай) иммуноферментным методом на анализаторе MR-96A Mindray. Содержание малонового диальдегида в плазме крови (набором ИФА для определения малондиальдегида, FineTest, Китай), активность супероксиддисмутазы (набором ИФА для определения супероксиддисмутазы [Cu-Zn] (SOD1) человека, FineTest, Китай) и глутатионпероксидазы в эритроцитах (набором ИФА для определения глутатионпероксидазы 1 (GPX1) человека, FineTest, Китай) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Rittun Ultra-3660 UV-VIS. Определение показателей проводилось по стандартным методикам.

Анализ данных проводился с применением программных средств MS Excel и Statistica 6.0 с использованием методов описательной статистики. Проверка распределения выборок на соответствие нормальному закону осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ распределения значений основной группы и группы сравнения (для анализа использована выборка размером 45 пациентов в каждой группе) показал, что анализируемые выборки происходили из генеральных совокупностей, имеющих нормальное распределение (критерий Шапиро–Уилка; $p > 0,05$). Для оценки статистически значимых различий использовали параметрический метод с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении независимых выборок применяли непарный (двухвыборочный) критерий Стьюдента, а при сравнении связанных выборок (до и после лечения) – парный t-критерий Стьюдента. Полученные результаты были представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы после КМЛ наблюдалось достоверное снижение всех ключевых параметров артериального давления. Систолическое артериальное давление в среднем снизилось с $146,3 \pm 4,2$ мм рт. ст. до $131,8 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), что свидетельствовало о выраженном вазодилатирующем и нейрогуморально-модулирующем эффекте КМЛ. Диастолическое артериальное давление уменьшилось

с $91,7 \pm 2,5$ мм рт. ст. до $82,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что также отражало снижение тонуса периферических сосудов и улучшение барорефлекторной регуляции. Среднее артериальное давление снизилось с $109,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. до $99,0 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Указанные изменения отражали не только гемодинамическую стабилизацию, но и косвенно подтверждали улучшение тонуса сосудистой стенки, вероятно, за счет комплексного действия гипоксических стимулов и регуляции дыхания. В контрольной группе в течение 18-дневного периода достоверных изменений артериального давления не наблюдалось.

После курса КМЛ отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) концентрации внеклеточного Hsp70. Аналогично концентрация NF- κ B в основной группе достоверно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем после КМЛ ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения изменения уровней Hsp70 и NF- κ B статистической значимости не достигали (табл. 1).

Выявленное достоверное снижение уровня внеклеточного белка Hsp70, являющегося маркером клеточного стресса и повреждения, согласуется с данными ряда авторов и указывает на уменьшение выраженности стресс-ответа и воспалительной активации [16, 17]. Снижение содержания транскрипционного фактора NF- κ B – центрального регулятора провоспалительного ответа, играющего ключевую роль в активации генов цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии, также свидетельствовало об ослаблении системной воспалительной активности и торможении каскадов хронического воспаления и соответствуют данным исследований R. Shobatake et al.; J.R. Liu et al. и J. Korbecki et al. [18-20].

Уровень IL-6, как маркера воспаления и сосудистой активации, статистически значимо снизился ($p < 0,05$), что указывало на уменьшение выраженности воспалительного ответа на фоне снижения стимуляции транскрипционного фактора NF- κ B, что совпадало с результатами исследований Y. Zheng et al. [21]. Концентрация TNF- α , связанная с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием сосудистой стенки, достоверно уменьшилась ($p < 0,05$), что подтверждало противовоспалительное действие КМЛ и нашло подтверждение в работах L. Zhou et al. и T. Schumertl et al. [22, 23]. Уровень IL-10, выполняющего ключевую роль в торможении продукции провоспалительных медиаторов, напротив, возрос ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активации противовоспалительных механизмов и восстановлении цитокинового гомеостаза (рис. 1). О подавлении воспалительных генов-мишеней NF- κ B под действием IL-10 за счет

эпигенетических механизмов также указывали работы В. Mishra et al. [24].

Выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 и систолическим артериальным давлением ($r=0,665$; $p<0,05$), указывающая на связь между активностью воспалительного процесса и выраженностью гемодинамических нарушений. Также зафиксирована положительная корреляция между концентрацией TNF- α и систолическим АД ($r=0,648$; $p<0,05$), что подтверждает участие данного цитокина в патогенезе гипертонии, особенно на фоне сосудистой дисфункции и оксидативного стресса и подчеркивает его патогенетическую значимость как биомаркера гипертонии.

Смещение цитокинового профиля в сторону противовоспалительного пути было обусловлено активацией HIF-зависимых механизмов, активизирующихся при ИГТ [25]. Гиперкапния, развивающаяся при дыхании по методике Бутейко, также усиливала стабилизацию HIF-1 α даже при нормоксии за счет снижения активности пролилгидроксилазы, приводящей к замедлению деградации HIF-1 α [26]. В результате повышения уровня HIF-1 α отмечалась активация генов адаптации к гипоксии и метаболическая перестройка организма [27]. Также HIF-1 α и CO₂ подавляют активность ИКК (IkB-киназы), препятствуя выходу NF- κ B в ядро, снижая транскрипцию провоспалительных цитокинов [28]. Это свидетельствует о сдвиге иммунного ответа в сторону противовоспалительного, что, в свою

очередь, способствует нормализации сосудистого тонуса, уменьшению инфильтрации сосудистой стенки и замедлению ее ремоделирования. Нормализация цитокинового профиля, зафиксированная после лечения, свидетельствовала о выраженном иммуномодулирующем воздействии комбинированного метода лечения.

Хронический окислительный стресс является важным патогенетическим звеном гипертонической болезни, способствующим нарушению функции эндотелия, ремоделированию сосудистой стенки и устойчивости к гипотензивной терапии [29]. Как показали результаты проведенных исследований, после КМЛ уровень малонового диальдегида в сыворотке, отражающий интенсивность перекисного окисления липидов и степень повреждения клеточных мембран, достоверно снизился с $3,11 \pm 0,27$ нмоль/мл до $2,24 \pm 0,21$ нмоль/мл ($p<0,05$), что свидетельствовало о снижении выраженности окислительного стресса под воздействием гипоксического и дыхательного тренинга. Активность супероксиддисмутазы, основного фермента первичного антиоксидантного звена, увеличилась с $142,68 \pm 11,12$ Ед/мл до $174,65 \pm 10,98$ Ед/мл ($p<0,05$). Активность глутатионпероксидазы возросла с $3582,40 \pm 251,00$ Ед/л до $4523,85 \pm 309,78$ Ед/л ($p<0,05$), отражая усиление вторичного звена антиоксидантной защиты. Полученные данные нашли подтверждение в работах S. Sharma et al. [30].

Таблица 1

Table 1

Изменение концентрации внеклеточного Hsp70 и NF- κ B под действием комбинированного метода лечения у лиц основной группы и группы сравнения ($M \pm m$)

Changes in the concentration of extracellular Hsp70 and NF- κ B under the influence of the combined treatment method in the main group and the comparison group ($M \pm m$)

Показатели, нг/мл Parametres, ng/mL	Основная группа Main group (n=85)		Группа сравнения Comparison group (n=75)	P
	До КМЛ Before CTM	После КМЛ After CTM		
Hsp70	3.65 \pm 0.24	2.95 \pm 0.23	3.76 \pm 0.18	p1<0.05 p2>0.05
NF- κ B	5.67 \pm 0.31	4.45 \pm 0.36	5.73 \pm 0.24	p1<0.05 p2>0.05

Примечание: p1 – достоверность различий между показателями основной группы до и после КМЛ; p2 – достоверность различий основной группы до КМЛ и группы сравнения

Note: p1 – reliability of differences between the indicators of the main group before and after CTM; p2 – reliability of differences between the main group before CTM and the comparison group.

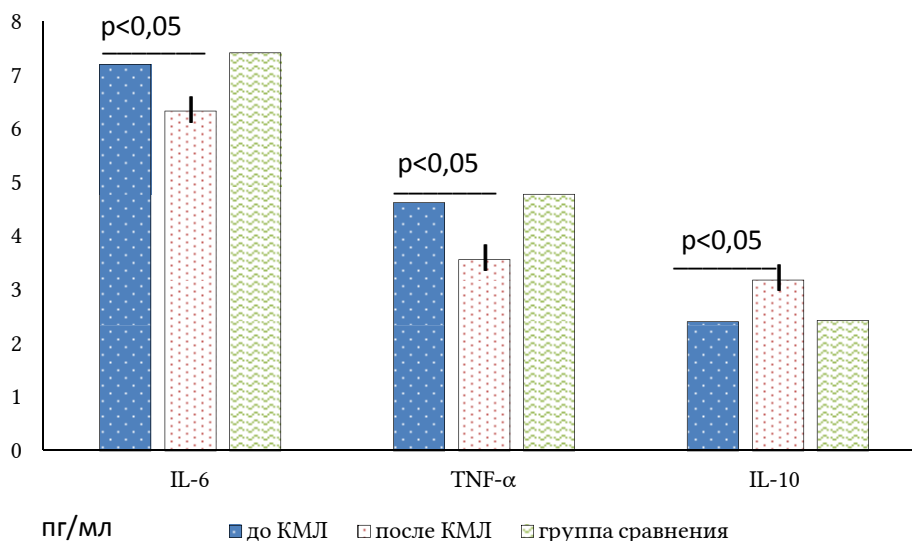


Рис. 1. Изменение показателей цитокинового профиля у лиц основной группы под действием комбинированного метода и группы сравнения ($M \pm m$).

Fig 1. Changes in cytokine profile parameters in the main group under the influence of the combined method and in the comparison group ($M \pm m$).

Полученные данные подтверждают, что интервальная гипокситерапия в сочетании с дыхательной тренировкой по методике Бутейко способствовала восстановлению редокс-гомеостаза, снижению повреждающего действия активных форм кислорода и, как следствие, нормализации сосудистой функции у пациентов с гипертонией.

Комбинированный метод способствовал достоверному увеличению pCO_2 в альвеолярном воздухе у лиц основной группы. До начала лечения средний уровень альвеолярного pCO_2 составлял $33,2 \pm 1,4$ мм рт. ст., что соответствовало состоянию хронической легкой гипоксии. После завершения КМЛ наблюдалось повышение pCO_2 до $36,9 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что приближало показатель к физиологической норме (38-40 мм рт. ст.) и отражало стабилизацию дыхательной регуляции и свидетельствовало о безопасности и физиологичности используемого метода.

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о выраженном иммуномодулирующем и противовоспалительном эффекте нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией (в ходе выполнения дыхательной гимнастики по методике Бутейко) у пациентов с гипертонической болезнью I стадии. Данный метод позволяет не только снижать АД, но и воздействовать на ключевые звенья патогенеза гипертонической болезни – воспаление, клеточный стресс, окислительное повреждение и дисбаланс иммунного ответа. Выявленные изменения указывают на подавление системного

воспаления и восстановление баланса в цитокиновом профиле, что подтверждает эффективность предложенного метода как средства дополнительной патогенетической терапии при гипертонической болезни I стадии.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», протокол № 17/22 от 10.10.2024 г. и соответствовал основным этическим принципам согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Внутреннего гранта КБГУ (Договор №49) в рамках программы «Приоритет 2030».

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Борукаева И.Х. – разработка идеи и дизайна исследования, подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации; Ашагре С.М. – написание текста, статистический анализ результатов работы; Абазова З.Х. – подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста; Умов Т.А. – подбор и анализ литературы, сбор мате-

риала, сбор данных; Шаваева А.Т. – подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117 (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
2. Rossi G.P., Bagordo D., Rossi F.B., Pintus G., Rossitto G., Seccia T.M. 'Essential' arterial hypertension: time for a paradigm change. *J Hypertens*. 2024;42(8):1298-1304. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003767.
3. Weinstein S, Leibowitz A. Role of the immune system in the pathogenesis of hypertension. *Harefuah*. 2021;160(4):256-259.
4. Lazaridis A., Gavriilaki E., Douma S., Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3451. DOI: 10.3390/ijms22073451.
5. Jia X.Y., Jiang D.L., Jia X.T., Fu L.Y., Tian H., Liu K.L., Qi J., Kang Y.M., et al. Capsaicin improves hypertension and cardiac hypertrophy via SIRT1/NF-κB/MAPKs pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Phytomedicine*. 2023;118:154951. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154951.
6. Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. NF-κB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Exp Oncol*. 2020;42(4):263-269. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414.
7. Yu M., Wu X., Wang J., He M., Han H., Hu S., Xu J., Yang M., et al. Paeoniflorin attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats by suppressing TAK1-MAPK/NF-κB pathways. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):681-694. DOI: 10.7150/ijms.69289.
8. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Темиржанова Ф.Х., Ашагре С.М., Рагимбайова М.Р. Патфизиологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S6):17. [Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Temirzhanova F.Kh., Ashagre S.M., Ragimbayeva M.R. Pathophysiological mechanisms underlying the effectiveness of interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the treatment of patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*, 2021;26(S6):17 (in Russ.)]. EDN: YMQSMH.
9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Михайличенко Е.С. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(4):245-252. [Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Mykhailichenko E.S. Possibilities and Prospects of Hypoxytherapy Application in Cardiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):245-252 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXHPL.
10. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В., Велижанина Е.С., Рудаков А.В. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления. *Клиническая практика*. 2017;(4):51-55. [Velizhanina I.A., Gapon L.I., Evdokimova O.V., Velizhanina E.S., Rudakov A.V. Evaluation of the effectiveness of intermittent normobaric hypoxic therapy in the treatment of arterial hypertension based on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical Practice*. 2017;(4):51-55. (in Russ.)]. EDN: YWSVWL
11. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Мисирова И.А., Шхагумов К.Ю., Шаваева Ф.В., Молов А.А., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г. Сохранение иммуномодулирующего действия интервальной гипокситерапии после коронавирусной инфекции в отдаленном периоде. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):809-814. [Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Misirova I.A., Shkhagumov K.Yu., Shavaeva F.V., Molov A.A., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G. Preservation of the immunomodulatory effect of interval hypoxytherapy after coronavirus infection in the long-term period. *Medical Immunology*. 2023;25(4):809-814 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2767. EDN: YFNCZG.
12. Шишкина О.С. Дыхательная гимнастика К.П. Бутейко и ее влияние на организм человека. *Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ»*. 2022;11(56):161-163. [Shishkina O.S. Buteiko breathing exercises & Its effect on human body. *International scientific journal "BULLETIN OF SCIENCE"*. 2022;11(56):161-163 (in Russ.)].
13. Салимова С.С., Беркинбай А.Б., Кожакан С.С., Абдикаим Д.Г., Абдилахат У.Т., Джазыкпаева Э.Т., Серикжан Ф.С., Ергешбай Б.К., и др. Эффективность тренировок дыхания по методу Бутейко у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Фтизиопульмонология*. 2025;1(47):151-161. [Salimova S.S., Berkinbay A.B., Kozhakhan S.S., Abdikaim D.G., Abdilakhat U.T., Dzhazykpayeva E.T., Serikzhan F.S., Yergeshbay B.K., et al. The effectiveness of Buteyko breathing training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phthiopolmonology*. 2025;1(47):151-161 (in Russ.)]. DOI: 10.26212/2227-1937.2025.56.29.018. EDN: GDHGSV.
14. Косарев М.О., Садова В.А., Сумная Д.Б., Николаева И.В. Гиперкапнически-гипоксические тренировки с помощью дыхательного тренажера «Карбоник» у пациентов с хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза. *German International Journal of Modern Science*. 2021;9:21-25. [Kosarev M.O., Sadova V.A., Sumnaya D.B., Nikolaeva I.V. Hypercapnic-hypoxic training

- with the aid respiratory simulator "CARBONIC" in patients with chronic ischemia of the brain of atherosclerotic genesis. *German International Journal of Modern Science*. 2021;9:21-25 (in Russ.]. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-9-1-21-25. EDN: ZBZZJK.
15. Трегуб П.П. Влияние гиперкапнии и гипоксии на физиологию и метаболизм церебрального эндотелия в условиях ишемии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5): 579-593. [Tregub P.P. The Effect of Hypercapnia and Hypoxia on the Physiology and Metabolism of the Cerebral Endothelium in Ischemic Conditions. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2022;108(5):579-593.]. DOI: 10.31857/S0869813922050120. EDN: TDITXD.
 16. Chen Y., Wang K., Di J., Guan C., Wang S., Li Q., Qu Y. Mutation of the BAG-1 domain decreases its protective effect against hypoxia/reoxygenation by regulating HSP70 and the PI3K/AKT signalling pathway in SY-SH5Y cells. *Brain Res*. 2021;1751:147192. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147192.
 17. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Heat Shock Protein HSP70 in Oxidative Stress in Apnea Patients. *Bull Exp Biol Med*. 2020;169(5):695-697. DOI: 10.1007/s10517-020-04957-9.
 18. Shobatake R., Ota H., Takahashi N., Ueno S., Sugie K., Takasawa S. The Impact of Intermittent Hypoxia on Metabolism and Cognition. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23,12957. DOI: 10.3390/ijms232112957.
 19. Liu J.R., Liu Q., Khoury J., Li Y.J., Han X.H., Li J., Ibla J.C. Hypoxic preconditioning decreases nuclear factor κ B activity via Disrupted in Schizophrenia-1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;70:140-148. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.11.013.
 20. Korbecki J., Simińska D., Gąsowska-Dobrowolska M., Listos J., Gutowska I., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10701. DOI: 10.3390/ijms221910701.
 21. Zheng Y., Li Y., Ran X., Wang D., Zheng X., Zhang M., Yu B., Sun Y., et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- κ B/IL-6 signaling pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):311. DOI: 10.1007/s00018-022-04331-0.
 22. Schumertl T., Lokau J., Garbers C. IL-6 Signaling in Immunopathology: From Basic Biology to Selective Therapeutic Intervention. *Immunotargets Ther*. 2025;14:681-695. DOI: 10.2147/ITT.S485684.
 23. Zhou L., Zhang H., Liu L., Zhang F., Wang L., Zheng P., Mao Z., Zhu X., et al. Intermittent hypoxia aggravates asthma inflammation via NLRP3/IL-1 β -dependent pyroptosis mediated by HIF-1 α signalling pathway. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(14):1714-1729. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003608.
 24. Mishra B., Mishra B., Bachu M., Yuan R., Wingert C., Chaudhary V., Brauner C., Bell R., et al. IL-10 targets IRF transcription factors to suppress IFN and inflammatory response genes by epigenetic mechanisms. *Nat Immunol*. 2025 May;26(5):748-759. DOI: 10.1038/s41590-025-02137-3.
 25. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202-208. DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002.
 26. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):207-213 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213. EDN: EQPBIM.
 27. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятупова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1A и морфофункциональные изменения в миокарде. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;2:125-135. [Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Ajzyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. The effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1A expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017;2:125-135 (in Russ.)]. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227. EDN: YTFJCP.
 28. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y., Sheikh T.A., Javaid D., Qadri S.S., Pramodh S., Alsulimani A., et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022;11(3):552. DOI: 10.3390/cells11030552.
 29. Xu X., Pang Y., Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):190. DOI: 10.1038/s41392-025-02253-4.
 30. Sharma S., Sharma P., Subedi U., Bhattarai S., Miller C., Manikandan S., Batinic-Haberle I., Spasojevic I., et al. Mn(III) Porphyrin, MnTnBuOE-2-PyP⁵⁺, Commonly Known as a Mimic of Superoxide Dismutase Enzyme, Protects Cardiomyocytes from Hypoxia/Reoxygenation Induced Injury via Reducing Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6159. DOI: 10.3390/ijms24076159.

Поступила в редакцию 17.07.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Борукаева И.Х., Ашагре С.М., Абазова З.Х., Умов Т.А., Шаваева А.Т. Иммуномодулирующее действие интервальной гипокситерапии и стимулированной гиперкапнии при гипертонической болезни: влияние на уровни Hsp70, NF- κ B и цитокиновый профиль. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):123-130. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/14. EDN: ZBENXG.

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF INTERVAL HYPOXIC THERAPY AND STIMULATED HYPERCAPNIA IN HYPERTENSIVE DISEASE: IMPACT ON HSP70, NF- κ B LEVELS, AND CYTOKINE PROFILE

© Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Abazova Z.Kh., Umov T.A., Shavaeva A.T.

Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov (KBSU)

173, Chernyshevsky Str., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russian Federation

In the pathogenesis of hypertension, stress-induced Hsp70 family chaperones and the transcription factor NF- κ B, which regulates inflammatory and immune responses, play key roles.

Objective – to assess the effects of normobaric intermittent hypoxic therapy combined with stimulated hypercapnia on immunological parameters in patients with stage I hypertension.

Materials and methods. 160 men aged 35–50 years with stage I hypertension were examined. Serum concentrations of Hsp70, interleukins IL-6, IL-10, TNF- α , and NF- κ B levels in blood mononuclear cells were measured by solid-phase ELISA before and after the hypoxic therapy course.

Results. After an 18-day course, patients showed significant decreases in Hsp70 from 3.65 ± 0.24 to 2.95 ± 0.23 ng/mL ($p < 0.05$) and NF- κ B from 5.67 ± 0.31 to 4.45 ± 0.36 ng/mL ($p < 0.05$), along with normalization of the cytokine profile: IL-6 and TNF- α decreased from 7.21 ± 0.31 to 6.34 ± 0.22 pg/mL ($p < 0.05$) and from 4.63 ± 0.34 to 3.56 ± 0.27 pg/mL ($p < 0.05$), respectively, while IL-10 increased from 2.41 ± 0.18 to 3.18 ± 0.26 pg/mL ($p < 0.05$). Significant positive correlations were found between IL-6, TNF- α , and blood pressure levels. Oxidative stress was attenuated, with a decrease in malondialdehyde and increased activity of antioxidant enzymes.

Conclusion. In patients with stage I hypertension, the combination of intermittent hypoxic therapy and stimulated hypercapnia reduces Hsp70 and NF- κ B, normalizes the cytokine profile, and lowers oxidative stress, confirming its immunomodulatory and anti-inflammatory effects.

Keywords: hypertension; Hsp70; NF- κ B; cytokines; intermittent hypoxia; hypercapnia; inflammation.

Borukaeva Irina Kh. – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1180-228X. E-mail: irborukaeva@yandex.ru (corresponding author)

Ashagre Saron M. – Post-graduate student of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-9780-6206. E-mail: srm19850103@gmail.com

Abazova Zalina Kh. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2827-5068. E-mail: zalina.abazova@mail.ru

Umov Tembulat A. – Student, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-7152-3576. e-mail: tembulat.umov@bk.ru.

Shavaeva Alina T. – Student, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0005-6413-2904. E-mail: savaevaalina@gmail.com.

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Protocol No. 17/22 dated 10.10.2024) and complied with the fundamental ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All participants voluntarily signed informed consent forms for participation in the study and for the processing of personal data.

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

The study was carried out with the financial support of an Internal Grant from KBSU (Contract No. 49) within the framework of the PRIORITY-2030 program.

AUTHORS CONTRIBUTION

Borukaeva I.Kh. – conception and design of the study, literature review and analysis, data collection and material preparation, data analysis and interpretation, manuscript editing, approval of the final version for publication; Ashagre S.M. – manuscript writing, statistical analysis of the results; Abazova Z.Kh. – literature review and analysis, data and material collection, data analysis and interpretation, manuscript writing; Umov T.A. – literature review and analysis, material preparation, data collection; Shavaeva A.T. – literature review and analysis, material preparation, data collection.

Received 17.07.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Abazova Z.Kh., Umov T.A., Shavaeva A.T. Immunomodulatory effects of interval hypoxic therapy and stimulated hypercapnia in hypertensive disease: impact on Hsp70, NF- κ B levels, and cytokine profile. *Humans and their health*. 2025;28(4):123–130. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/14. EDN: ZBENXG.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСПЕРИДОНА И ПАЛИПЕРИДОНА МЕТОДОМ ВЭЖХ

© Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р.

Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Цель – проведение валидации разработанной методики методом ВЭЖХ для количественного определения рисперидона и палиперидона для химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга.

Материал и методы. Объектами исследования являлись стандартные образцы рисперидона и палиперидона, модельные смеси для приготовления модельных и холостых растворов.

Результаты. В процессе валидации оценена специфичность и разделительная способность методики для определения рисперидона и палиперидона. Проведена оценка метрологических характеристик для следующих параметров валидации – линейность, правильность, прецизионность. Коэффициент корреляции составил более 0,99, открываемость лежит в заданном диапазоне. Рассчитанные данные параметра сходимости соответствуют заданным критериям. Предел количественного определения для обоих веществ составил 1 мкг/мл.

Заключение. Проведена валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона при совместном присутствии в модельных смесях, а также в индивидуальном виде для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга по ряду параметров.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; специфичность; линейность; правильность; прецизионность; рисперидон; палиперидон.

Булатов Руслан Маратович – аспирант кафедры токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0009-0001-4722-4007. E-mail: gustavfarm@mail.ru.

Малкова Тамара Леонидовна – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-5795-0803. E-mail: kaftox1@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Сабирзянов Денис Робертович – канд. фарм. наук, доцент кафедры токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-2656-2381. E-mail: denissabyrzyanov@gmail.com.

На сегодняшний день хорошо известен положительный опыт применения нейролептиков [1-5], но при этом одной из наиболее актуальных в современной клинической токсикологии является проблема острых отравлений антипсихотическими препаратами [6–10]. В психиатрической практике отравления препаратами этой группы составляют 10-15% [11].

Рисперидон относится к группе «атипичных» нейролептиков (антипсихотических средств), производных бензизоксазола. Применяется чаще всего для лечения психозов: при шизофрении, а также в терапии некоторых форм биполярного расстройства, психотической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и синдрома Туретта и других заболеваний [12]. Основной метаболит рисперидона – 9-гидроксирисперидон (палиперидон), имеющий подобную химическую структуру и фармакологическое действие, является активным веществом с более длительным периодом полувыведения. На его основе создан лекарственный препарат под названием «Инвега» [13, 14].

На кафедре токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России была разработана методика количественного определения рисперидона и палиперидона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга [15]. Для оценки работоспособности разработанной методики и дальнейшего ее использования необходимо провести валидацию данной методики по ряду параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись стандартные образцы рисперидона и палиперидона. В процессе валидации готовили стандартные растворы рисперидона и палиперидона в концентрации 100 мкг/мл, калибровочные и модельные растворы для определения линейности, правильности и сходимости 1, 10, 40, 80, 100 и 120 мкг/мл.

При проведении исследований методом ВЭЖХ применялся жидкостный микроколоночный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», Новосибирск, Россия) со спектрофотометрическим детектированием в диапазоне от 190 до 360 нм, хроматографическая колонка ProntoSIL120-5 C18 AQ (2×75 мм, 5 мкм), эффективность – 6000 т.г., термостатирование колонок 35-90°C. Подвижная фаза: фосфатный буферный раствор pH 3,0 – ацетонитрил для хроматографии (90:30), градиентное

элюирование, скорость подачи элюента 100 мкл/мин, температура термостата колонки 35°C. В качестве растворителя применяли метанол для жидкостной хроматографии. Также в работе использовались преобразователь ионометрический И-500, весы аналитические серии AND HR-150AG, шейкер орбитальный LOIP LS-110.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на кафедре токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии была разработана методика для количественного определения рисперидона и палиперидона в биологических жидкостях при их совместном присутствии и в индивидуальном виде [15, 16].

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации XV издания и нормами руководства Международной конференции по гармонизации ICH Q2 (R1) по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность (точность), предел количественного определения, сходимость в условиях повторяемости, диапазона аналитического метода [17].

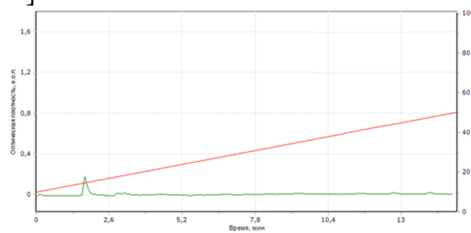


Рис. 1. Хроматограмма подвижной фазы.

Fig. 1. Chromatogram of mobile phase

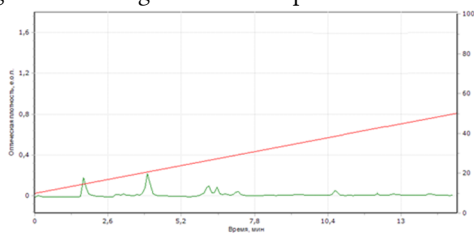


Рис. 2. Хроматограмма растворителя.

Fig. 2. Chromatogram of solvent

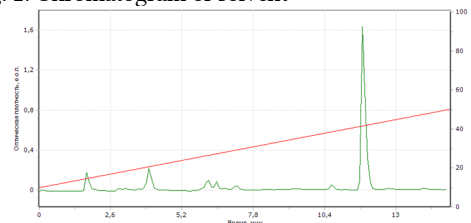


Рис. 3. Хроматограмма раствора СО рисперидона.

Fig. 3. Chromatogram of solution of standard risperidone

Специфичность. Цель: подтвердить способность методики обнаруживать рисперидон и палиперидон в присутствии других компонентов (компоненты подвижной фазы и растворителя).

Критерии приемлемости:

- отсутствие на хроматограммах подвижной фазы и растворителя значимых пиков с временем удерживания, близким к времени удерживания пика рисперидона и палиперидона;
- разрешение между пиками рисперидона и палиперидона должно составлять более 1,5.

В порядке возрастания концентраций рисперидона и палиперидона хроматографировали подвижную фазу, растворитель, раствор СО рисперидона, раствор СО палиперидона и раствор СО рисперидона и палиперидона в смеси для оценки разделительной способности.

Результаты испытаний представлены в таблице 1 и на рисунках 1-5.

На временах удерживания пиков основных веществ не обнаруживаются посторонние пики в растворителе и подвижной фазе. Разрешение между пиками рисперидона и его активного метаболита составило около 4,0, что свидетельствует о хорошей разделительной способности. Методика специфична.

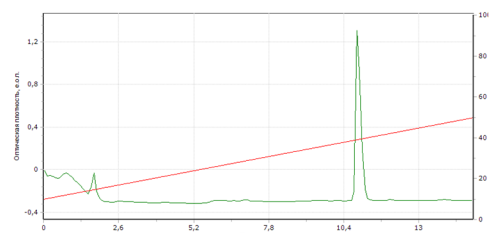


Рис. 4. Хроматограмма раствора СО палиперидона.

Fig. 4. Chromatogram of solution of standard paliperidone

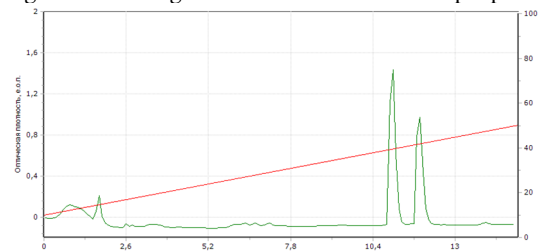


Рис. 5. Хроматограмма раствора смеси СО рисперидона и палиперидона.

Fig. 4. Chromatogram of solution of mixture standards risperidone and paliperidone

Таблица 1

Table 1

Результаты испытаний параметра «Специфичность»

Test results for the «Specificity» parameter

Образец Sample	Время удерживания, мин Retention time, min	
	Рисперидон Risperidone	Палиперидон Paliperidone
Подвижная фаза Mobile phase	-	-
Растворитель Solvent	-	-
Раствор СО рисперидона Solution of standard risperidone	12.1	-
Раствор СО палиперидона Solution of standard paliperidone	-	11.3
Смесь растворов Mixture of solutions	12.2	11.3

Предел количественного определения. Цель: определить минимальное количество анализируемого вещества в пробе, при котором примеси определяются количественно.

В качестве раствора для ПКО использовали стандартные растворы с концентрацией 1 мкг/мл.

Критерий приемлемости: отношение сигнал/шум должно быть более 10:1; относительное стандартное отклонение результатов должно быть не более 5,0%.

Результаты испытания представлены в таблице 2.

Отношение сигнал/шум для пика рисперидона в растворе для определения предела количественного определения составляет 10,5, для пика палиперидона – 15,3. Относительное стандартное отклонение значений площадей анализируемого пика не более 5,0%.

Линейность. Цель: установить наличие линейной зависимости площади пика от концен-

траций в растворах в диапазоне от ПКО до 120% от заявленной концентрации стандартного раствора.

Критерий приемлемости: линейная зависимость площади пика исследуемого вещества от концентрации этого вещества в растворе, коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

Хроматографировали калибровочные растворы в порядке увеличения концентрации действующих веществ. Строили график зависимости площади пика исследуемого вещества от концентрации, методом наименьших квадратов рассчитывали уравнение зависимости площади пика от его концентрации и коэффициент корреляции. Результаты испытаний представлены в таблице 3, рисунках 6 и 7.

Коэффициент корреляции для обоих веществ составил более 0,99, что свидетельствует о линейности методики.

Таблица 2

Table 2

Оценка предела количественного определения

Evaluation of the limit of quantification

№	Рисперидон Risperidone		Палиперидон Paliperidone	
	Высота пика, h Peak height	Отношение сигнал/шум Signal/noise ratio	Высота пика, h Peak height	Отношение сигнал/шум Signal/noise ratio
1	0.11	10.2	0.16	14.9
2	0.11	10.4	0.14	15.3
3	0.12	10.9	0.14	15.7
Среднее значение, \bar{X} The average value	0.11	10.5	0.15	15.3
Стандартное отклонение, SD Standard deviation	0.005	0.360	0.010	0.400
Относительное стандартное отклонение, RSD, % Relative standard deviation	4.3	3.4	0.8	2.6

Таблица 3
Table 3

Зависимость площади пика от концентрации в растворе
Dependence of the peak area on the concentration in the solution

№	Концентрация вещества в растворе, мкг/мл Concentration of the substance in the solution, µg/ml	Уровень от теоретического содержания в рабочем растворе, % Level of theoretical content in the working solution, %	Площадь пика рисперидона Risperidone Peak Area	Площадь пика палиперидона Paliperidone Peak Area
1	1	1	0.006	0.006
2	10	10	0.061	0.074
3	40	40	0.251	0.306
4	80	80	0.486	0.605
5	100	100	0.618	0.762
6	120	120	0.748	0.918

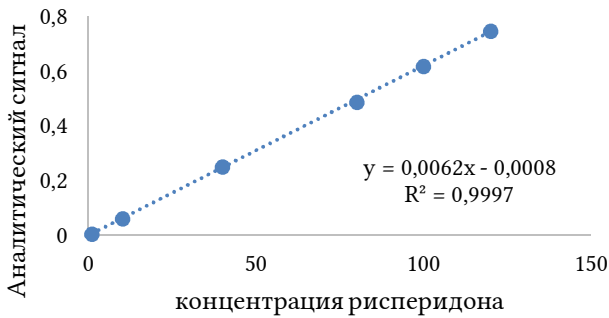


Рис. 6. График зависимости площади пика рисперидона от концентрации.

Fig. 6. Graph of the dependence of risperidone peak area on concentration.

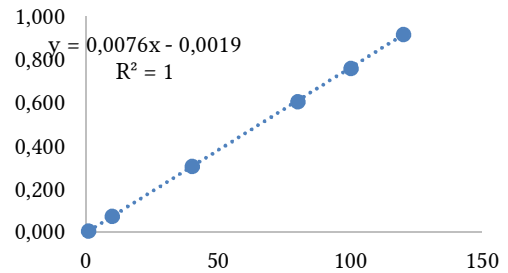


Рис. 7. График зависимости площади пика палиперидона от концентрации.

Fig. 7. Graph of the dependence of paliperidone peak area on concentration.

Таблица 4
Table 4

Результаты испытаний параметра «Правильность» для рисперидона
Test results for the «Accuracy» parameter for risperidone

№	Уровень от теоретического содержания, % Level of theoretical content, %	Рисперидон, мкг/мл Risperidone, µg/ml		Открываемость, % Discoverability, %	
		Введено Entered	Найдено Found	R	R _{cp} ± ΔR _{cp}
		1	1		
2	10	10.00	9.84	98.40	
3	40	40.00	40.23	100.58	
4	80	80.00	80.11	100.14	
5	100	100.00	99.89	99.89	
6	120	120.00	119.42	99.52	

Таблица 5
Table 5

Результаты испытаний параметра «Правильность» для палиперидона
Test results for the «Accuracy» parameter for paliperidone

№	Уровень от теоретического содержания, % Level of theoretical content, %	Палиперидон, мкг/мл Paliperidone, µg/ml		Открываемость, % Discoverability, %	
		Введено Entered	Найдено Found	R	R _{cp} ± ΔR _{cp}
		1	1		
2	10	10.00	9.91	99.08	
3	40	40.00	40.43	101.09	
4	80	80.00	79.78	99.72	
5	100	100.00	100.43	100.43	
6	120	120.00	120.96	100.80	

Таблица 6

Table 6

Результаты исследования сходимости методики для рисперидона

Results of the convergence of method for risperidone

Рисперидон, мкг/мл Risperidone, µg/ml		Метрологические характеристики Metrological characteristics					
Введено Entered	Найдено Found	Среднее знач. мкг/мл Average value, µg/ml	Станд. откл. мкг/мл Standard deviation, µg/ml	Довер. интервал сред. рез. Confidence interval of the average reserve	RSD %	Дисперсия S Variance	Крит. Стьюдента (табл. 2,45) Student's t-test criterion
100	99.68 100.11 100.22 99.66 99.94 99.85	99.91	0.23	0.24	0.23	0.05	0.86

Таблица 7

Table 7

Результаты исследования сходимости методики для палиперидона

Results of the convergence of method for paliperidone

Палиперидон, мкг/мл Paliperidone, µg/ml		Метрологические характеристики Metrological characteristics					
Введено Entered	Найдено Found	Среднее знач. мкг/мл The average value, µg/ml	Станд. откл. мкг/мл Standard deviation, µg/ml	Довер. интервал сред. рез. Confidence interval of the average reserve	RSD %	Дисперсия S Variance	Крит. Стьюдента (табл. 2,45) The Student's t-test criterion
100	99.84 100.36 99.45 99.87 100.02 100.11	99.94	0.31	0.32	0.31	0.09	0.81

Диапазон аналитического метода. Цель: оценить интервал между верхним и нижним уровнями концентрации, при которых применим метод ВЭЖХ для определения содержания действующих веществ.

Критерий приемлемости: соответствие показателей «линейность», «правильность».

Показатель «правильность» соответствует заданным критериям в интервале концентраций от 1 до 120%, «линейность» – в интервале от 1 до 120%.

Таким образом, проведена валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона при совместном присутствии в модельных смесях, а также в индивидуальном виде для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга по ряду параметров.

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

Булатов Р.М. – получение цифровой информации с устройств и ее обработка; Малькова Т.Л. – планирование исследований, обоснование рукописи; Сабирзянов Д.Р. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Awouters F.H., Lewi P.J. Forty years of antipsychotic Drug research – from haloperidol to paliperidone – with Dr. Paul Janssen. *Arzneimittelforschung* 2007;57(10):625-632. DOI: 10.1055/s-0031-1296660.

2. Bridler R., Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(5-6):63-76. DOI: 10.4414/smw.2003.10003.
3. Hamann J., Langer B., Leucht S., Busch R., Kissling W. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2014;161(7):1301-1304. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.7.1301.
4. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. 2008;371(9618):1085-1097. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
5. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Resenck R.A., Perkins D.O., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(12):1209-1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688.
6. Ananth J., Parameswaran S., Gunatilake S. et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:464. DOI: 10.4088/jcp.v65n0403.
7. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:1-14. DOI: 10.1081/clt-100102873.
8. Castro-Villamor M.A., Duenas-Laita A., Martin-Escudero J.C., Perez-Castrillon J.L. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999;37(7):893-895. DOI: 10.1081/clt-100102531.
9. Catalano G., Catalano M., Taylor W. Acute risperidone overdose. *Clin. Neuropharmacol.* 1997;20(1):82-85. DOI: 10.1097/00002826-199702000-00010.
10. Ravin D.S., Levenson J.W. Fatal cardiac event following of risperidone therapy. *Ann. Pharmacother.* 1997;31(7/8):867-870. DOI: 10.1177/106002809703100712.
11. Булатов Р.М., Тарасова И.В., Малкова Т.Л. К вопросу об отравлениях препаратом рисперидон. *Научно-практический журнал «Вестник Пермской государственной фармацевтической академии»*. 2009;(5):158-159 [Bulatov R.M., Tarasova I.V., Malkova T.L. On the issue of poisoning with the drug risperidone. *Scientific and practical journal "Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy"*. 2009;5:158-159 (in Russ)].
12. Булатов Р.М. Атипичные нейролептики рисперидон и палиперидон в фармакологическом и химико-токсикологическом отношении. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(1):140-145 [Bulatov R.M. Atypical neuroleptics risperidone and paliperidone in pharmacological and chemical-toxicological terms. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;28(1):140-145 (in Russ)]. EDN: NDVJKD.
13. Owen R. T. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(4):249-258.
14. Deyo Z., Dolder C., Nelson M. Paliperidone for schizophrenia. *J. Health-System Pharmacy*. 2008;65(5):403-413. DOI: 10.2146/ajhp070261.
15. Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р. Разработка методики определения рисперидона и палиперидона для целей химико-токсикологического анализа. Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств». 2024;114-117. [Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R. Development of a method for determining risperidone and paliperidone for the purposes of chemical-toxicological analysis. *Collection of materials from the III International scientific and practical conference "Development of drugs"*. 2024;114-117 (in Russ)].
16. Сабирзянов Д.Р., Булатов Р.М., Малкова Т.Л. Разработка методики изолирования рисперидона из мочи для целей лекарственного мониторинга. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(S6):236. [Sabirzyanov D.R., Bulatov R.M., Malkova T.L. Development of a method for isolating risperidone from urine for drug monitoring purposes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2025;24(S6):236 (in Russ).] EDN: JLM PGZ.
17. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV изд. ОФС.1.1.0012, ОФС.1.1.0013, ОФС.1.2.1.2.0001, ОФС 1.2.1.2.0003. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2023. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV ed. OFS.1.1.0012, OFS.1.1.0013, OFS.1.2.1.2.0001, OFS 1.2.1.2.0003. Federal'naya elektron'naya meditsinskaya biblioteka. 2023 (in Russ)]. URL: [http:// www.femb.ru](http://www.femb.ru).

Поступила в редакцию 13.11.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р. Валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона методом ВЭЖХ. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):131-137. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/15. EDN: ULGLQJ.

VALIDATION OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF RISPERIDONE AND PALIPERIDAN BY HPLC

© Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R.

Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA)

2, Polevaya Str., Perm, Perm Krai, 614990, Russian Federation

Objective – validation of the developed method by HPLC for the quantitative determination of risperidone and paliperidone for the purposes of chemical-toxicological studies and drug therapeutic monitoring.

Material and methods. The objects of the study were standard samples of risperidone and paliperidone, model mixtures for the preparation of model and blank solutions.

Results. During the validation process, the specificity and separation ability of the method for the determination of risperidone and paliperidone were evaluated. The metrological characteristics were evaluated for the following validation parameters: linearity, correctness, and precision. The correlation coefficient was more than 0.99, and the openability is in the specified range. The calculated data meets of parameter convergence correspond to the specified criteria. The limit of quantification for both substances was 1 µg/ml.

Conclusion. The validation of the method for the quantitative determination of risperidone and paliperidone with their combined presence in model mixtures, as well as individually for the purposes of chemical and toxicological analysis and drug monitoring for a number of parameters was carried out.

Keywords: high performance liquid chromatography; specificity; linearity; correctness; precision; risperidone; paliperidone.

Bulatov Ruslan M. – Post-graduate student of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-4722-4007. E-mail: gustavfarm@mail.ru.

Malkova Tamara L. – Dr. Sci (Pharm.), Professor, Head of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5795-0803. E-mail: kaftox1@mail.ru (corresponding author).

Sabirzyanov Denis R. – Cand.Sci (Pharm.), Associate Professor of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2656-2381. E-mail: denissabyrzyanov@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 declare no funding support.

AUTHORS CONTRIBUTION

Bulatov R.M. – obtaining digital information from devices and processing it; Malkova T.L. – research planning, manuscript justification; Sabirzyanov D.R. – concept and design development, data analysis and interpretation.

Received 13.11.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R. Validation of the quantitative determination of risperidone and paliperidone by HPLC. *Humans and their health*. 2025;28(4):131–137. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/15. EDN: ULGLQJ.

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ЗНАЧЕНИЕМ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОГО СУТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПРЕПАРАТАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Хорольская Е.А., Жигилей Е.С.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП)

Россия, 127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

При оценке риска элементных примесей, для которых не установлено предельно допустимое суточное воздействие (PDE), но которые присутствуют в лекарственном препарате, необходимо руководствоваться требованиями относительно их допустимого содержания, указанными в соответствующих нормативных документах. Ряд элементов с неустановленным значением PDE характеризуется референтными дозами воздействия (RfD), превышение которых связывают с неканцерогенным риском.

Цель – на основе обобщения требований нормативных документов производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина к допустимому содержанию элементов с неустановленными значениями PDE оценить неканцерогенные риски их негативного воздействия на организм человека.

Материалы и методы. Объекты исследования – нормативная документация производителей альбумина человека, факторов свертываемости крови и инсулина, материалы национальных и региональных фармакопей, государственный реестр лекарственных средств. В работе использован информационно-аналитический метод исследования.

Результаты. Проведен анализ и обобщение требований нормативной документации производителей относительно допустимого содержания элементов с неустановленными значениями PDE (K, Na, Al для альбуминов; Ca, Na, Al – для препаратов факторов свертывания крови человека; Zn – для инсулинов) и соответствующих методов их определения. Для Al и Zn проведена оценка неканцерогенных рисков их негативного воздействия.

Заключение. Установлено, что воздействие Al и Zn на здоровье человека при потреблении максимальных терапевтических доз указанных лекарственных препаратов характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов. Использование фармакопейного метода определения Al в альбуминах ведет к риску получения ложно-отрицательных результатов.

Ключевые слова: альбумин человека; факторы свертывания крови человека; инсулин; риск-ориентированный подход; элементная примесь; неканцерогенный риск; коэффициент опасности.

Щукин Виктор Михайлович – канд. фарм. наук, гл. эксперт, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-9440-0950. E-mail: Schukin@expmed.ru (автор, ответственный за переписку).

Кузьмина Наталья Евгеньевна – д-р хим. наук, нач. лаборатории спектральных методов анализа, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-9133-0835. E-mail: KuzminaN@expmed.ru

Хорольская Елена Александровна – эксперт 2 категории, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-4813-4740. E-mail: blinkovaea@expmed.ru

Жигилей Евгения Сергеевна – эксперт 1 категории, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-1637-9081. E-mail: lismanes@expmed.ru

В настоящее время в области контроля качества лекарственных средств (ЛС) наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малого риска негативного воздействия примесей элементов, поступающих в организм вместе с суточной терапевтической дозой ЛС. Основной подход к оценке и контролю содержания примесей элементов в ЛС, базирующийся на использовании принципов управления рисками, представлен в нормативной документации Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (ICH) [1], в Фармакопее Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) [2] и в отечественной фармакопее XV издания (ГФ РФ XV) [3]. Следует отметить, что фармакопейные требования к контролю содержания примесей элементов в ЛС детально проработаны для

синтетических фармацевтических субстанций, произведенных из них лекарственных препаратов, а также для ЛС, содержащих очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные), их компоненты и производные. Для этих ЛС определены перечень элементов, подлежащих учету при оценке рисков (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr), и значения их предельно допустимого суточного воздействия (PDE) при различных путях введения.

В фармакопейных статьях ОФС 2.3.10.0 «Примеси элементов» ФЕАЭС и ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV допустимые риски оценивают с помощью предельно допустимых суточных концентраций примесей, которые рассчитывают на основе значений PDE. Как следствие, действие этих ОФС не распространяется на элементы с неустановленными значениями PDE

(Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn и т.д.) и на ЛС, их содержащие (например, препараты биологического происхождения: альбумины, факторы свертывания крови, инсулины). Следует подчеркнуть, что ряд элементов с неустановленным значением PDE (например, Al, B, Fe, Mn, W, Zn) характеризуется референтными или безопасными дозами воздействия (RfD), превышение которых связывают с ожидаемым ростом заболеваемости населения (так называемым неканцерогенным риском). Поэтому риски негативного воздействия можно рассчитывать и на основе значений RfD. Величина RfD (синоним допустимое суточное поступление, ADI) представляет собой меру суточного воздействия химического вещества в течение всей жизни, которое не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения [4]. Она характеризует нижний уровень риска негативного воздействия. Величина PDE представляет собой дозу химического вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается воздействию этой дозы ежедневно в течение всей жизни [5] и характеризует верхний уровень риска негативного воздействия. Обе величины PDE и RfD являются количественными параметрами, используемыми при оценке неканцерогенных рисков негативного воздействия химических веществ. В литературе представлены примеры учета содержания элементов с неустановленными значениями PDE (Al, Fe, Mn, W, Zn) при оценке рисков применения различных лекарственных препаратов [6-8].

Следует отметить, что элементы с неустановленными значениями PDE, характеризующиеся примесными концентрациями относительно действующих веществ ЛС, классифицируются в зависимости от пути поступления в ЛС на вспомогательные вещества (внесены в ЛС преднамеренно для усиления его терапевтического действия) и собственно примеси (внесены в ЛС из производственного оборудования или из реактивов, используемых в ходе технологического процесса). Содержание элементов-примесей с неустановленными значениями PDE в ЛС нормируется в случае, если для них установлены значения RfD (например, в Американской фармакопее содержание Al нормируется во всех парентеральных препаратах [9]). Содержание в ЛС элементов с неустановленными значениями PDE, относящихся к категории вспомогательных веществ, нормируется независимо от наличия установленных значений RfD. Вспомогательные вещества существенно влияют на свойства ЛС (например, для препаратов биологического происхождения они выполняют функцию стабилизаторов, обеспечивают необходимый водно-электролитный баланс, влияют на высвобождение

действие действующего вещества в организме и т.д.). Отклонение содержания таких элементов от нормы ухудшает качество препаратов, что вызывает риск их негативного воздействия на организм человека.

Хотя ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV не распространяется на элементы с неустановленным значением PDE, в ней указано, что «в индивидуальных случаях при оценке риска элементных примесей, для которых PDE не установлен ..., но которые могут содержаться и/или преднамеренно включаться в лекарственный препарат, необходимо руководствоваться требованиями относительно допустимого содержания таких элементов и соответствующими методами их определения, указанными в соответствующих нормативных документах, при наличии» [4]. Так как в правовом поле Российской Федерации отсутствуют отдельные нормативные акты, регулирующие контроль над элементами с неустановленными значениями PDE в ЛС, актуально обобщить требования НД отечественных и зарубежных производителей препаратов биологического происхождения, содержащие такие элементы.

Цель данного исследования – на основе обобщения требований нормативных документов производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина к допустимому содержанию элементов с неустановленными значениями PDE оценить неканцерогенные риски их негативного воздействия на организм человека. Данные препараты биологического происхождения широко используются в медицинской практике и помогают пациентам с различными заболеваниями. Полученная информация позволит сформулировать конкретные рекомендации для внесения изменений в соответствующие фармацевтические статьи (ФС) отечественной фармакопеи в связи с переходом на риск-ориентированную стратегию контроля качества ЛС.

В качестве объектов исследования использовали нормативную документацию отечественных и зарубежных производителей альбумина человека, факторов свертываемости крови и инсулина, прошедших экспертизу качества в ФГБУ НЦЭСМП, а также материалы ГФ РФ XIV и ГФ РФ XV, Европейской фармакопеи 10 издания, версии 10.5 (Ph. Eur. 10.5), Фармакопеи США 43 издания, национальный формуляр 38 (USP 43-NF 38), Японской фармакопеи XVII издания (JP XVII), ФЕАЭС, Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [10]. В работе использован информационно-аналитический метод исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ*Альбумин человеческий*

Альбумин человека является высокомолекулярным белком, полученным из плазмы крови доноров, который обеспечивает транспортную функцию и поддержание коллоидно-осмотического давления в организме человека [11, 12]. Данный лекарственный препарат в медицинской практике применяют, как правило, в виде инъекций под кожу или вену в концентрациях 5-25%. В отечественной [13] и европейской [14] фармакопеях в альбумине человека контролируют содержание трех элементов с установленным значением PDE: Al, K, Na. Нормы на содержание Al (не более 200 мкг/л) и K (не более 0,05 ммоль/г) совпадают в обеих фармакопеях, а на Na различаются. Так, в ГФ РФ XIV нормируется диапазон содержания Na (90-160 ммоль/л), в то время как Ph. Eur. 10.5 ограничивается нормированием верхней границы содержания этого элемента (не более 160 ммоль/л). В USP 43-NF 38 примеси в альбумине человека не идентифицированы [15], но для парентеральных препаратов регламентируется контроль содержания Al [9]. В ФЕАС нет монографии на альбумин человека.

Нормирование Al связано с использованием гидроксида алюминия в ходе технологического процесса объемного концентрирования альбуминов [16]. Кроме того, данная примесь попадает в альбуминовую продукцию вместе с химическими веществами, применяемыми для регулирования pH и концентрации электролитов, а также из фильтрующих материалов (диатомовые фильтры) и стеклянной упаковки [17]. Нормирование содержания Na и K связано с тем, что данные вспомогательные вещества обеспечивают необходимый водно-электролитный баланс в препаратах альбумина [18].

Пределы содержания нормируемых элементов из НД производителей альбуминов человека различных стран приведены в таблице 1.

Так, большинство отечественных производителей альбуминов независимо от их дозировки используют фармакопейные нормы содержания Al, K, Na. В то же время некоторые из них ужесточают нормы содержания K в зависимости от дозировки препарата (5 ммоль/л для дозировки 10%, что соответствует 0,005 ммоль/г, и 10 ммоль/л для дозировки 20%, что соответствует 0,01 ммоль/г). Обращает на себя внимание тот факт, что отдельные отечественные производители не включают в список нормируемых элементов Al, что является несоблюдением рекомендаций ГФ РФ.

Все зарубежные производители альбумина нормируют содержание Al на уровне не более

200 мкг/л, что совпадает с нормой, представленной в ГФ РФ XIV и Ph. Eur. 10.5. При этом нормы содержания калия варьируют в широких пределах и часто являются более жесткими, чем норма, рекомендованная Ph. Eur. 10.5 (не более 0,05 ммоль/г). Что касается норм содержания натрия, то все иностранные производители произвольно устанавливают нижний предел содержания этого элемента в альбуминах, так как он не нормируется в Ph. Eur. 10.5, и в большинстве случаев он выше, чем рекомендованная ГФ РФ норма в не менее 90 ммоль/л. Верхняя граница нормируемого диапазона содержания натрия в большинстве случаев совпадает с фармакопейной нормой, хотя есть примеры ее занижения и завышения.

Сравнительный анализ норм содержания контролируемых элементов в НД производителей альбумина человека свидетельствует, что наибольшие расхождения наблюдаются по показателю «Натрий-ион». Очевидно, это связано с отсутствием единообразия в требованиях отечественной и европейской фармакопей по данному вопросу и с широким перечнем соединений натрия, которые могут использоваться в препаратах «Альбумин человека» в качестве вспомогательных веществ. Так как элементы Na и K являются нетоксичными элементами с установленными значениями PDE и RfD, этими расхождениями можно пренебречь. Для Al известно значение RfD (1,0 мг/кг×сутки [19]), поэтому для данного элемента целесообразно оценить неканцерогенный риск с учетом нормы его содержания в альбумине и максимальной терапевтической дозы препарата.

В ходе сравнительного анализа инструментальных методов, используемых при контроле содержания Al в альбумине человека, установлено, что все производители измеряют содержание этого элемента методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией (ЭТААС). Следует отметить, что в ФС 3.3.2.0006.18 «Альбумин человека» ГФ РФ XIV рекомендовано определять Al методом атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС), хотя данный метод недостаточно чувствителен для определения низких концентраций этого элемента [20]. Удовлетворительная открываемость (87%) методики определения Al в биологических объектах методом пламенной АЭС достигается при его концентрации 300 ppb [21]. Таким образом, определение содержания Al на уровне концентраций ≤ 200 мкг/л методом АЭС создает риск появления ложно-отрицательного результата. Что касается Na и K, то приоритетным методом определения содержания этих элементов в НД производителей альбумина человека является АЭС, что соответствует рекомендациям ГФ РФ XIV.

Нормы содержания Al, K, Na в препаратах альбумина человека

Norms of content of Al, K, Na in human albumin preparations

Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate			Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate		
		Al	K	Na			Al	K	Na
10%, 20%	Россия Russia	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l	20%, 25%	Италия Italy	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	123,5- 136,5 ммоль/л mmol/l
10%, 20%		≤ 200 мкг/л µg/l	≤ 5 ммоль/л mmol/l	90-160 ммоль/л mmol/l	20%	Китай China	≤200 мкг/л µg/l	≤2 ммоль/л mmol/l	≤160 ммоль/л mmol/l
10%		-	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l	5%	Республика Беларусь Belarus Re- public	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l
20%		-	≤10 ммоль/л mmol/l	90-160 ммоль/л mmol/l	20%	США USA	≤200 мкг/л µg/l	≤2 мэкв/л meq/l	130-160 мэкв/л meq/l
5%	Австрия Austria	≤200 мкг/л µg/l	≤2,5 ммоль/л mmol/l	144-160 ммоль/л mmol/l	20%	Швейцария Switzerland	≤200 мкг/л µg/l	≤2,0 мМ mM	133-147 мМ mM
20%		≤200 мкг/л	≤10 ммоль/л mmol/l	144-160 ммоль/л mmol/l	-	-	-	-	-
		≤200 мкг/л µg/l	≤2 ммоль/л mmol/l	100-300 ммоль/л mmol/l	-	-	-	-	-

Факторы свертывания крови

Факторы свертывания крови представляют собой белки плазмы крови, которые помогают образовывать сгустки крови при травмах для предотвращения кровотечения [22]. В ГФ РФ XIV (Т. 4) присутствуют соответствующие фармацевтические статьи (ФС) на факторы свертывания крови человека VII, VIII, IX. Ни в одной из них не идентифицированы нормируемые элементы, хотя в разделе «Производство» каждой из этих ФС перечислены стабилизаторы препарата, среди которых присутствуют соединения натрия и кальция, а в разделе «Стабилизатор(ы)» указано, что в ходе испытаний проводят количественное определение вносимых в препарат стабилизаторов. В Ph. Eur. 10.5. есть ФС на факторы свертывания крови VII, VIIa, VIII, VIII (rDNA), IX, IX(rDNA); в USP и JP XVII отдельные ФС не представлены. Нормируемые элементы в этих фармакопеях также не идентифицированы. Перечень элементов, подлежащих контролю в данных представителях препаратов биологического происхождения, представлен в НД их производителей (табл. 2). Следует отметить, что все препараты факторов свертывания крови,

прошедшие экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП», представляли собой лиофилизаты для приготовления раствора для инфузий с различной дозировкой. Из данных таблицы 2 следует, что нет единства в перечне нормируемых элементов у стран-производителей препаратов факторов свертывания крови. Так, Россия, Италия, Иран и Дания нормируют содержание кальция; Австрия, Бельгия, Испания, Швеция, Швейцария – содержание натрия и кальция; США – содержание алюминия (контролируется во всех парентеральных препаратах), кальция и натрия. В Германии один и тот же производитель в различных препаратах свертывания крови нормирует либо 3 элемента (Al, Ca, Na), либо 2 (Ca, Na) в зависимости от использования гидроксида алюминия в технологическом процессе. Следует отметить, что соединения Ca и Na не только выполняют функцию стабилизаторов, но являются электролитами и играют роль кофакторов для активации важных ферментативных реакций, способствующих свертыванию крови [23, 24]. Следовательно, содержание этих элементов должно обязательно контролироваться в препаратах свертывания крови. Для Na и Ca не установлены значения RfD, следовательно, поступ-

ление этих элементов в организм не связано с
риском для здоровья. Важно отметить,

Таблица 2

Table 2

Нормы содержания Al, Ca, Na в препаратах факторов свертывания крови человека

Norms of content of Al, Ca, Na in human coagulation factor preparations

Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate			Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate		
		Al	Ca	Na			Al	Ca	Na
Человеческий фактор свертывания крови VIII Human coagulation factor VIII					Руриоктоког альфа пэгол Ruriotocog alfa pegol				
500 ME/ IU	Австрия Austria	-	CaCl ₂ 0,50-0,70 мг/мл mg/ml	NaCl 1,5-2,5 мг/мл mg/ml	250 ME/ IU 3000 ME/ IU	Швейцария Switzerland	-	0,26-0,38 мг/флакон mg/vial	8,28-12,42 мг/флакон mg/vial
500 ME/ IU	Германия Germany	≤ 0,5 мкг/мл µg/ml	CaCl ₂ 0,1-0,5 мг/мл mg/ml	NaCl 4,5-7,0 мг/мл mg/ml	Симоктоког альфа Simoctocog alfa				
250 ME/ IU	Испания Spain	-	≤ 5 ммоль/л mmol/l	≤ 0,1 моль/л mol/l	250 ME/ IU 2000 ME/ IU	Швеция Sweden	-	63-85 мкг/мл µg/ml	6,4-8,0 мг/мл mg/ml
500 ME/ IU	Италия Italy	-	-	120,0-180 ммоль/л mmol/l	Мороктоког альфа Morotocog alfa				
200-399 ME/ IU	США USA	≤ 1 мкг/мл µg/ml	≤ 3 ммоль/л mmol/l	≤ 185 мЭкв/л meq/l	250 ME/ IU 500 ME/ IU 1000 ME/ IU 2000 ME/ IU	Россия Russia	-	0,8-1,2 мг/флакон mg/vial	-
Человеческий фактор свертывания крови IX Human coagulation factor IX					Эптаког альфа (активированный) Eptacog alfa (activated)				
500 ME/ IU	Италия Italy	-	-	120-180 ммоль/л mmol/l	1,2 мг/ mg 2,4 мг/ mg 4,8 мг/ mg	Иран Iran	-	7,7-11,3 ммоль/л mmol/l	-
Нонаког гамма Nonacog gamma					1 мг 1 mg	Дания Denmark	-	8-12 ммоль/л mmol/l	-
250 ME/ IU 500 ME/ IU 1000 ME/ IU 2000 ME/ IU 3000 ME/ IU	Бельгия Belgium	-	3,2-4,8 ммоль/л mmol/l	48-72 ммоль/л mmol/l					

что нормы содержания натрия и кальция, представленные в НД различных производителей, различаются в зависимости от дозировки (250МЕ, 500МЕ, 1000МЕ, 2000МЕ, 3000МЕ, 1,2 мг, 2,4 мг, 4,8 мг), а также терапевтической дозы и

курса приема препарата. В связи с этим нецелесообразно конкретизировать нормы содержания кальция и натрия в соответствующих ФС ГФ РФ, достаточно указать, что допустимый предел содержания этих элементов должен быть указан

в нормативной документации. Содержание алюминия подлежит контролю в препаратах фактора свертывания крови в случае использования его соединений в технологическом процессе (абсорбция и разделение) и для него целесообразно оценить неканцерогенный риск негативного воздействия с учетом максимальной нормы содержания элемента, представленной в НД производителей (≤ 1 мкг/мл).

Анализ инструментальных методов идентификации и количественного определения элементов, контролируемых в данной группе препаратов биологического происхождения, свидетельствует, что алюминий определяют исключительно методом ААС с электротермической атомизацией аналогично определению алюминия в альбумине человека. Для кальция используют следующие методы определения: ААС (приоритетный), АЭС, спектрофотометрии. Для натрия помимо ААС и АЭС применяют метод ионообменной хроматографии. Целесообразно включить указание методов определения элементов, чье содержание подлежит контролю в препаратах факторов свертывания крови, в соответствующие ФС.

Инсулин

Инсулин представляет собой гормон, который производится поджелудочной железой и участвует в углеводном обмене, а также регулирует уровень глюкозы в крови [25]. В настоящее время в медицинской практике инсулины животного происхождения заменены на генно-инженерные человеческие и аналоги, произведенные ДНК-рекомбинантным способом [26]. В современных препаратах инсулина в качестве вспомогательного вещества, удлиняющего действие инсулина, используют соли цинка. Цинк способствует кристаллизации инсулина в суспензиях, что обеспечивает его стабильность и медленное высвобождение в организме [27, 28]. Он связывается с белками инсулина и обеспечивает его эффективность при введении в организм. Инсулины применяют в виде растворов для внутривенного и подкожного введения и суспензий для подкожного введения. В каждой из этих лекарственных форм концентрация цинка, обеспечивающая стабильность и длительность действия препарата, различна.

ГФ РФ XIV содержит ОФС, посвященную генно-инженерным препаратам инсулина человека [29]. Она распространяется на все инсулины, полученные с использованием технологии рекомбинантной ДНК из микроорганизмов. В ней установлена норма содержания Zn для субстанций (не более 1% в пересчете на сухое вещество). Данная норма совпадает с нормой, пред-

ставленной в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38, JP XVII. Нормы содержания Zn для парентеральных препаратов отсутствуют, хотя в ОФС.1.2.3.0018.15 «Определение цинка в инсулине» [30] представлена методика определения цинка во всех лекарственных формах инсулина. В зарубежных фармакопеях присутствуют ФС на отдельные виды ДНК-рекомбинантных инсулинов в различных лекарственных формах, для которых дифференцированы нормы содержания Zn. В целом эти нормы не превышают верхний предел содержания данного элемента в инсулинах для инъекций (не более 40 мкг на 100МЕ), представленных в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38 и JP XVII. Следует отметить, что в американской и японской фармакопеях, в отличие от европейской, нормируется также и нижний предел содержания Zn (10 мкг на 100МЕ). Кроме того, в европейской фармакопее есть статьи на субстанции свиного и коровьего инсулинов (содержание Zn не более 1%). Нормы содержания цинка в инсулинах короткого, ультракороткого, промежуточного, комбинированного и длительного действия, приведенные в НД различных производителей, представлены в таблицах 3-5.

Из данных таблиц 3-5 следует, что все производители субстанций инсулинов человека в своих НД придерживаются фармакопейной нормы содержания Zn. Производители субстанций «инсулин лизпро» и «инсулин гларгин» указывают нормы, представленные в соответствующих ФС в USP 43–NF 38. Следует подчеркнуть, что эти нормы не превышают верхнего предела содержания цинка, установленного для субстанций всех генно-инженерных инсулинов (не более 1%). Поэтому при актуализации ОФС.1.7.1.0017.18 «Генно-инженерные препараты инсулина человека» нецелесообразно вводить в индивидуальные нормы на содержание цинка в субстанциях отдельных видов инсулина.

Большинство производителей парентеральных препаратов инсулина ультракороткого, короткого, промежуточного и комбинированного действия предоставляют нормы содержания цинка, которые не превышают верхний предел содержания этого элемента, установленной в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38, JP XVII (не более 40 мкг на 100МЕ). Производители инсулина длительного действия предусматривают более высокий уровень содержания цинка в своей продукции: до 100 мкг/мл на 100МЕ. Очевидно, это связано с увеличением пролонгирования действия этих препаратов по сравнению с другими препаратами данной категории [31]. Для Zn установлено значение RfD (0.30 мг/кг*сут) [19], и для него целесообразно оценить неканцерогенный риск

негативного воздействия с учетом максимальной нормы содержания элемента, представленной в НД производителей (≤ 100 мкг/).

Оценка неканцерогенных рисков негативного воздействия алюминия и цинка, поступающих в организм с терапевтическими дозами препаратов альбумина, факторов свертывания крови и инсулина

Один из основных количественных показателей неканцерогенного риска – коэффициент опасности (HQ), который равен отношению среднесуточной дозы потребления элемента (ADD) к его безопасному (референтному) уровню воздействия (RfD) [1,32,33]:

$$HQ=ADD/RfD \quad (1)$$

Нормы содержания цинка в инсулинах короткого, ультракороткого и промежуточного действия

Norms of zinc content in short-acting, ultra-short-acting and intermediate-acting insulin

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин человеческий Insulin Human			Инсулин лизпро Insulin Lispro		
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Дания Denmark	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	субстанция- порошок substance-powder	Китай China	0,3-0,6% 14-35 мкг/мл 14-35 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Индия India	10-40 мкг/100МЕ 10-40 µg/100IU	субстанция- порошок substance-powder	Россия Russia	≤ 0,8%
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Польша Poland	≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU	раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml		14-35 мкг/мл 14-35 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Республика Беларусь Belarus Republic	≤ 0,04 мг/100МЕ ≤ 0,04 mg/100IU	раствор для инъекций, 200МЕ/мл solution for injections, 200IU/ml		32-70 мкг/мл 32-70 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Россия Russia	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	США USA	28-52 мкг/100МЕ 28-52 µg/100IU
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Франция France	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 200МЕ/мл solution for injections, 200IU/ml		37-69 мкг/200МЕ 37-69 µg/200IU
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous	Бразилия Brazil	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Франция France	14-35 мкг/100МЕ 14-35 µg/100IU

injection, 100IU/ml*				
----------------------	--	--	--	--

Окончание таблицы 3

End of table 3

Инсулин аспарт Insulin Aspart		раствор для инъекций, 200МЕ/мл solution for injections, 200IU/ml	28-70 мкг/200МЕ 28-70 µg/200IU
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Дания Denmark	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml 17,7-21,6 мкг/мл 17,7-21,6 µg/ml	-
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Россия Russia	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml 10-40 мкг/мл 10-40 µg/ml	-
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Франция France	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml	-

Примечание: *Препараты инсулина промежуточного действия

Note: *Intermediate-acting insulin preparations

Величину ADD рассчитывали по формуле:

$$ADD=(C \times IR \times EF \times ED)/(BW \times AT), (2)$$

где C – концентрация исследуемого элемента, мг/кг или мг/мл;

IR – терапевтическая доза препарата, кг/сут или л/сут.;

EF – частота воздействия, сут/год;

ED – продолжительность воздействия, лет;

BW – среднее значение массы тела человека (70 кг);

AT – время осреднения воздействия, сут. (365×70 лет).

Значение HQ принято рассчитывать на двух уровнях концентраций элементов (медианном и 95-го перцентиля) [33]. Если значения HQ на двух уровнях не превышает 1, то такое воздействие характеризуется как допустимое. Если на медианном уровне концентрации HQ не превышает 1, а на уровне 95-перцентиля – превышает 1, то необходимо усилить контроль за содержанием элемента и провести углубленную оценку экспозиции. Если на обоих уровнях содержание элемента HQ превышает 1, то такое воздействие характеризуется как недопустимое. Мы принимали за величину C95% максимальную норму содержания элемента в препарате, приведенную в НД производителя, за Cmed для Al в альбуминах и факторах свертывания крови – половину значения нормы. Для Zn величину Cmed принимали равной середине диапазона нормирования, если таковой указан в НД производителя.

Следует подчеркнуть, что терапевтическая доза препаратов биологического происхождения и продолжительность их приема, как правило, подбирается индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента и клинических рекомендаций. В связи с этим при определении значений IR, EF и ED мы руководствовались максимальными дозой и курсом приема, указанными в инструкции на конкретный препарат. Для альбуминов был выбран препарат «Альбумин человеческий, раствор для инфузий 5%» (I) производства Октафарма АГ, Австрия (максимальная доза – 800 мл (IR=0,8 л)). В инструкциях на другие препараты альбумина человека терапевтическая доза препарата не указана. Так как альбумин используют чаще всего для восполнения объема циркулирующей крови, мы рассматривали вариант одной обильной кровопотери в год (EF=1 сут/год). Альбумин назначают любым пациентам, включая новорожденных (ED=70 лет, RfD=1,000, Cmed=0,001 мг/л, C95%=0,200 мг/л).

Для препаратов свертывания крови был выбран самый неблагоприятный случай (тяжелая форма гемофилии А) и препарат для его лечения, производители которого нормируют содержание Al в нем: «Фактор свертывания крови VIII: Коэйт-ДВИ 800-1400МЕ флакон 10 мл» (II) производства Грифолз Терапьютикс ИНК США. Для длительной профилактики рекомендуется введение препарата в максимальной дозе 40 МЕ/на кг массы тела каждые 2 дня.

(EF=183 сут/год). При средней массе тела 70 кг максимальная терапевтическая доза составляет 2800МЕ или 20 мл препарата (IR=0,02 л,

Нормы содержания цинка в инсулинах комбинированного действия

Norms of zinc content in insulins of combined action

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин человеческий Insulin Human			Инсулин Лизпро Insulin Lispro		
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100IU/ml	Польша Poland	≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Россия Russia	14-35 мкг/мл 14-35 µg/ml
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100IU/ml	Россия Russia	≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU 5-40 мкг/мл 5-40 µg/ml	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Франция France	14-35 мкг/100МЕ 14-35 µg/100IU 20-40 мкг/100МЕ 20-40 µg/100IU
Инсулин аспарт Insulin Aspart			Инсулин деглюдек + инсулин аспарт Insulin Degludec + Insulin Aspart		
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Дания Denmark	16,4-22,9 мкг/мл 16,4-22,9 µg/ml	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Дания Denmark	23,3-31,5 мкг/мл
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Россия Russia	10-30 мкг/мл 10-30 µg/ml	-	-	-
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Франция France	16,4-22,9 мкг/мл 16,4-22,9 µg/ml	-	-	-

RfD=1,000, Cmed=0,500 мг/л, C95%=1,000 мг/л). Альбумины и факторы свертывания крови принимают с рождения, для них величина ED=70 лет.

Для инсулинов был выбран препарат «Росинсулин Гларгин 300, р-р д/п/к введения 300 МЕ/1 мл» производства ООО «Завод Медсинтез» (Ш), Россия. В инструкции по применению данного препарата указано, что: картриджи в шприц-ручках объемом 1,5 мл применяют 1 раз в сутки с двух лет (IR= 0,0015 л,

EF=365 сут/год, ED=68 лет, RfD=0,300, Cmed=90,0 мг/л, C 95%=100 мг/л).

Рассчитанные коэффициенты опасности негативного воздействия Al и Zn на среднем и максимальном уровнях концентраций существенно меньше 1 (HQI (med) = $3,1 \times 10^{-6}$, HQI (95%)= $6,2 \times 10^{-6}$, HQII (med) = $7,1 \times 10^{-5}$, HQII(95%) = $1,4 \times 10^{-4}$, HQIII (med) = $6,4 \times 10^{-3}$,

Нормы содержания цинка в инсулинах длительного действия

Norms of zinc content in long-acting insulins

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин гларгин Insulin Glargine			Инсулин деглюдек Insulin Degludec		
раствор для подкожного введения, 300МЕ solution for subcutaneous injection, 300IU/ml	Герма- ния Germany	81,0-99,0 мкг/мл 81,0-99,0 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml	Дания Denmark	27,8-37,6 мкг/мл 27,8-37,6 µg/ml
субстанция-порошок substance-powder	Китай China	≤ 0,8 %	Инсулин гларгин и ликсисенатид Insulin Glargine and Lixisenatide		
раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml		27-33 мкг/мл 27-33 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ+50 мкг/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml +50 µg/ml	Германия Germany	27,0-33,0 мкг/мл 27,0-33,0 µg/ml
Инсулин гларгин Insulin Glargine			Инсулин деглюдек и лираглутид Insulin Degludec and Liraglutide		
субстанция-порошок substance-powder	Россия Russia	≤ 0,8 %	раствор для подкожного введения, 100МЕ+3.6 мг/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml + 3.6 mg/ml	Дания Denmark	52,7-60,5 мкг/мл 52,7-60,5 µg/ml
раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml		≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU 27-33 мкг/мл 27-33 µg/ml	Инсулин детемир Insulin Detemir		
раствор для подкожного введения, 300МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 300IU/ml		81,0-99,0 мкг/мл 81,0-99,0 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml	Бразилия, Дания, Россия Франция Brazil Denmark Russia France	58,9-71,13 мкг/мл 58,9-71,13 µg/ml
			-	-	-

HQI (95%)=7,1*10⁻³. Следовательно, неканцерогенный риск негативного воздействия Al и Zn при потреблении терапевтических доз альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулинов характеризуется как допустимый, не наносящий вреда человеку.

Таким образом, в результате обобщения требований НД отечественных и зарубежных производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина были уточнены присутствующие в их составе в каче-

стве примесей или вспомогательных веществ элементы с неустановленными значениями PDE. Это K, Na, Al (препараты альбумина человека), Ca, Na, Al (препараты факторов свертывания крови человека), Zn (инсулины). Элемент Al обладает сходной с тяжелыми металлами биохимической моделью токсичности и относится к категории токсичных в рамках классификации элементов на эссенциальные, условно эссенциальные, условно токсичные и токсичные [34]. Примесь данного элемента подлежит обяза-

тельному нормированию при использовании его в технологическом процессе (для объемного концентрирования действующего вещества, для его абсорбции и разделения и т.д.). Элементы К, Na, Zn являются вспомогательными веществами и отклонение их содержания от нормы вызывает риск ухудшения качества препаратов.

Для Al и Zn известны величины RfD, превышение которых связывают с ожидаемым ростом заболеваемости населения или неканцерогенным риском. На основе рассчитанных с помощью значений RfD коэффициентов опасности установлено, что воздействие Al и Zn на здоровье человека при условии, что их содержание в препаратах альбумина, свертывания крови и инсулина не превышает установленные в НД производителей нормы, характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов. Использование фармакопейного метода атомно-эмиссионной спектроскопии для определения Al в альбуминах ведет к риску получения ложно-отрицательных результатов. Для корректного определения Al рекомендуется применять метод атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Щукин В.М. – планирование исследования, подбор и анализ литературы; Кузьмина Н.Е. – систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; утверждение окончательного варианта статьи; Хорольская Е.А. – подготовка и оформление рукописи, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; Е.С. Жигилей – сбор, систематизация и графическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, 2020.
2. Фармакопея Евразийского экономического союза. ОФС 2.3.10.0. «Примеси элементов». Том 1. Ч.2. Москва: Изд-во Евразийской экономической комиссии. 2023. [Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. GPM 2.3.10.0. «Elemental impurities». Vol. 1. Part 2. Moscow: Publishing house of the Eurasian Economic Commission. 2023 (in Russ.)].
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. ОФС 1.1.0040. Элементные примеси. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 4. GPM 1.1.0040. «Elemental impurities». (in Russ.)]. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/elementnye-primesi/>
4. МУ 2.3.7.2519-09 *Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население МУ* (Методические указания) от 05.06.2009 N 2.3.7.2519-09 [Guidelines 2.3.7.2519-09 *Determination of exposure and risk assessment of exposure to chemical food contaminants on the population* dated 06/05/2009 N 2.3.7.2519-09 (in Russ.)].
5. *Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях*. Утверждено Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 N 1. [Guidance on establishing permissible health exposure limits for the purpose of identifying risks in the production of medicinal products on general production (process) lines. Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated January 14, 2020 N 1 was approved (in Russ.)].
6. Xiao C., Zhu L., Zhang X., Gao R., He S., Lv Z., Hu C. Elemental Impurities in Pediatric Calcium Carbonate Preparations-High Throughput Quantification and Risk Assessment. *Front Chem* 2021;9:682798. DOI: 10.3389/fchem.2021.682798.
7. Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Хорольская Е.А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):149–160. [Ovsienko S.V., Kuz'mina N.E., Shchukin V.M., Khorolskaya E.A. Development of a comprehensive approach to assessing the content of elemental contaminants in native products based on herbal plant. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2022;12(2):149–160 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160. EDN: EHTIZQ.
8. Щукин В.М., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е., Рemezova И.П. Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, присутствующих в слоевищах ламинарии. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):433-441. [Shchukin V.M., Khorolskaya E.A., Kuz'mina N.E., Remezova I.P. Carcinogenic and Non-Carcinogenic Health Risks Assessment of Elemental Contaminants in Laminariae thalli. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and*

- Medicine Evaluation*. 2023;13(3):433-441 (in Russ.)). DOI: 10.30895/1991-2919-2023-534. EDN: YOUNBW.
9. *USP. Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests <1>*. In: USP43–NF38. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. DOI: 10.31003/USPNF_M98730_03_01.
 10. *Государственный реестр лекарственных средств*. [State register of medicines (in Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>
 11. Callum J., Skubas N.J., Bathla A., Keshavarz H., Clark E.G., Rochweg B., Fergusson D., Arbous S., et al. Use of Intravenous Albumin: A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Chest*. 2024;166(2):321-338. DOI: 10.1016/j.chest.2024.02.049.
 12. Черний В.И. Роль и место альбумина в современной инфузионно-трансфузионной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2017;1(80):23-31. [Chernij V.I. The role and place of albumin in modern infusion-transfusion therapy. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2017;1(80):23-31 (In Russ.)]. EDN: YGCZTD.
 13. *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV издание. ФС 3.3.2.0006.18 «Альбумин человека». Том 4. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. 3.3.2.0006.18 «Human albumin». Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library. 2018. (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/565/>.
 14. *European Pharmacopoeia 11*. 8th edition. Monograph 07/2025:0255 Human albumin solution. Department for the Quality of Medicines & Health Care, Strasbourg. 2025.
 15. *United State Pharmacopoeia* In: USP43–NF38. Rockville. General Chapter Albumin Human. 2020.
 16. Matejtschuk P., Dash C. H., Gascoigne E. W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(6):887-895. DOI: 10.1093/bja/85.6.887.
 17. Zandieh T., Banazadeh S. Evaluation of Aluminum Concentration in albumin products prepared by blood fractionation. *Iranian J Pharmacol. Therapeutics*. 2005;4(1):40-42.
 18. *Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*: Chapter 5 Human Albumin – Revised. *Transfus. Med. Hemother*. 2016;43:223–232 DOI: 10.1159/000446043.
 19. *Regional Screening Level (RSL) – Generic Table* United States Environmental Protection Agency, 2023. URL: <https://semspub.epa.gov/work/HQ/404330.pdf>
 20. Savory J., Bertholf R.L., Brown S., Wills M.R. *Aluminium*. In: Herber RFM, Stoeppler M, ed. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*. Amsterdam-London-New York-Tokio: Elsevier; 1994:273–289. DOI: 10.1016/s0167-9244(08)70155-0.
 21. Ihnat M. Flame atomic emission spectrometric determination of aluminium in a bovine blood plasma matrix. *Anal Biochem*. 1976;73(1):120-133. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90148-2.
 22. Леонтьева Н.В. Характеристика факторов свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2022;25(3):9-13. [Leont'eva N.V. Characteristics of blood coagulation factors. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2022;25(3):9-13 (in Russ.)]. EDN: BGYEFT.
 23. Sneha Singh S., Dodt J., Volkens P., Hethershaw E., Philippou H., Ivaskevicius V., Imhof D., Oldenburg J., et al. Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Scientific Reports*. 2019;9:11324. DOI: 10.1038/s41598-019-47815-z.
 24. Page M.J., Di Cera A. Role of Na⁺ and K⁺ in Enzyme Function. *Physiol. Rev*. 2006;86(4):1049-1092. DOI: 10.1152/physrev.00008.2006.
 25. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Робертус А.И., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(6):86-101. [Kurkin D.V., Bakulin D.A., Robertus A.I., Kolosov Yu.A., Krysanov I.S., Morkovin E.I., Strygin A.V., Gorbunova J.V., et al. Evolution of insulin therapy: past, present, future. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):86-101. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl13251. EDN: GLQPWC.
 26. Mathieu C., Martens P.J., Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):715-725. DOI: 10.1038/s41574-021-00542-w.
 27. Jarosinski M.A., Dhayalan B., Chen Y.S., Chatterjee D., Varas N., Weiss M.A. Structural principles of insulin formulation and analog design: A century of innovation. *Molecular Metabolism*. 2021;52:101325. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101325
 28. Bolli G.B., Cheng A.Y.Y., Owens D.R. Insulin: evolution of insulin formulations and their application in clinical practice over 100 years. *Acta Diabetologica*. 2022;59(9):1129-1144. DOI: 10.1007/s00592-022-01938-4.
 29. *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV издание. ОФС.1.7.1.0017.18 «Генно-инженерные препараты инсулина человека». Том 2. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 2. GPM.1.7.1.0017.18 “Genetically engineered human insulin preparations”. Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library. 2018. (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/895/>.
 30. *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV издание. ОФС.1.2.3.0018.15 «Определение цинка в инсулине». Том 1. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. GPM.1.2.3.0018.15 “Determination of zinc in insulin”. Vol. 1. Moscow: Federal electronic medical library. 2018 (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1083/>.
 31. Zhou W., Tao J., Zhou X., Chen H. Insulin degludec, a novel ultra-long-acting basal insulin versus insulin glargine for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Therapy*. 2019;10:835-52. DOI: 10.1007/s13300-019-0624-4
 32. Р 2.1.10.1920-04 *Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических*

- веществ, загрязняющих окружающую среду. Москва: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. с.1-144. [Guidelines 2.1.10.1920-04 for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. p.1-144 (in Russ.)].
33. United States. Environmental Protection Agency. Office of Emergency, Remedial Response. *Risk Assessment Guidance for Superfund: pt. A. Human health evaluation manual*. Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1989. Vol. 1.
34. Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. Москва: ОНИКС 21 век; 2004. [Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. *Bioelements in medicine*. Moscow: ONIX 21st century; 2004 (In Russ.)]. EDN: WQRZFT.

Поступила в редакцию 15.03.2024

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Хорольская Е.А., Жигилей Е.С. Риск-ориентированный подход к оценке содержания элементов с неустановленным значением предельно допустимого суточного воздействия в препаратах биологического происхождения. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):138–150. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/16. EDN: UWLIGB.

RISK-BASED APPROACH TO ASSESSING THE CONTENT OF ELEMENTS WITH UNDEFINED PERMITTED DAILY EXPOSURE IN BIOLOGICAL ORIGIN DRUGS

© Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Khorolskaya E.A., Zhigilej E.S.

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP)

8/2, Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

When evaluating the risk of elemental impurities for which no permitted daily exposure (PDE) has been established, but which are present in a medicinal product, it is necessary to comply with requirements regarding the permitted content of such elements as specified in the relevant regulatory documents. The elements with undefined PDE are characterized by reference exposure doses (RfD), exceeding which is associated with a non-carcinogenic risk.

Objective – based on a generalization of requirements from regulatory documents of manufacturers of human albumin, blood clotting factors and insulin, to permissible content of elements with undefined PDE, assess the non-carcinogenic risks of their negative effects on the human body.

Materials and methods. The object of the study is the regulatory documentation of manufacturers of human albumin, blood clotting factors and insulin, materials from national and regional pharmacopoeias, the State Register of Medicines. The work used an information-analytical research method.

Results. An analysis and generalization of the requirements of regulatory documentation from manufacturers regarding the permissible content of elements with undefined PDE (K, Na, Al for albumins; Ca, Na, Al - for human blood clotting factors; Zn - for insulins) and corresponding methods for their determination was conducted. An assessment of non-carcinogenic risks of adverse effects was carried out for Al and Zn.

Conclusion. It was established that the impact of Al and Zn on human health when consuming maximum therapeutic doses of these drugs is characterized as acceptable and does not pose a risk of developing non-carcinogenic effects. The use of a pharmacopoeial method for determination of Al in albumin leads to the risk of obtaining false negative results.

Keywords: human albumin; human coagulation factors; insulin; elemental impurity; risk-based approach; non-carcinogenic risk, hazard coefficient.

Shchukin Viktor M. – Cand. Sci. (Pharm.), chief expert, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9440-0950. E-mail: Schukin@expmed.ru (corresponding author).

Kuzmina Natalia E. – Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Spectral Analysis Methods, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9133-0835. E-mail: KuzminaN@expmed.ru

Khorolskaya Elena A. – expert 2nd category, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4813-4740. E-mail: blinkovaea@expmed.ru

Zhigilej Evgenia S. – expert 1st category, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1637-9081. E-mail: lismanes@expmed.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

This research was performed in the framework of the state assignment of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia No. 056-00026-24-00 for conducting applied scientific research.

AUTHORS CONTRIBUTION

Shchukin V.M. - research planning, selection and analysis of literature; Kuzmina N.E. – systematization and synthesis of data set out in regulatory documents, writing the text of the manuscript; approval of the final version of the article; Khorolskaya E.A. – preparation and design of the manuscript, proper study and resolution of issues related to the reliability of data and the integrity of all parts of the article. Zhigilej E.S. – collection, systematization and graphic processing of data.

Received 15.03.2024

Accepted 25.12.2025

For citation: Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Khorolskaya E.A., Zhigilej E.S. Risk-based approach to assessing the content of elements with undefined permitted daily exposure in biological origin drugs. *Humans and their health*. 2025;28(4):138–150. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/16. EDN: UWLIGB.

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГРЕЧИХИ КРАСНОСТЕБЕЛЬНОЙ В МОДЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ© Митишев А.В.¹, Курдюков Е.Е.¹, Макарецва М.Г.¹, Полякова Е.В.², Сарайкин Е.С.², Погодина В.С.¹¹ Пензенский государственный университет (ПГУ)

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

² Пензенский государственный аграрный университет (ПГАУ)

Россия, 440014, Пензенская область, г. Пенза, ул. Ботаническая, д. 30

Цель – исследование противовоспалительной активности 10% мягкой лекарственной формы для местного применения гречихи красностебельной на модели формалинового отека задней лапы крыс.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся сухой экстракт гречихи красностебельной. Подтверждение наличия флавоноидов в сухом экстракте проводили методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин проводили методом дифференциальной спектрофотометрии. Исследование противовоспалительной активности экстракта гречихи красностебельной проводили на модели «острый формалиновый отек» у белых крыс линии Вистар.

Результаты. По результатам исследования доказано, что сухой экстракт содержит флавоноиды (рутин, кверцетин, изокверцетин), суммарное содержание составило 8,03%. При местном нанесении экстракта гречихи в виде 10% геля на пораженный участок в течение 3 дней после моделирования формалинового отека задней лапы крысы оказывал выраженное уменьшение воспалительного отека на 70,37% ($p < 0,05$), сопоставимое с эффектом геля 5% диклофенака натрия 74,07% ($p < 0,05$), и превосходит эффект геля димексида более чем на 30% ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные в результате проведенных экспериментов данные свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки лекарственных форм с экстрактом гречихи красностебельной.

Ключевые слова: гречиха красностебельная; растительный экстракт; флавоноиды; противовоспалительное действие; формалиновый отек; крысы.

Митишев Александр Владимирович – ст. преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии, ПГУ, г. Пенза. ORCID iD: 0000-0002-3327-9744. E-mail: smitishev@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Курдюков Евгений Евгеньевич – канд. фарм. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ПГУ, г. Пенза. ORCID iD: 0000-0001-9512-6770. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru.

Макарецва Марина Геннадьевна – студент, ПГУ, г. Пенза. ORCID iD: 0009-0002-9604-4296, E-mail: makartsevamm@mail.ru.

Полякова Елена Валерьевна – канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой биология, биологические технологии и ветеринарно-санитарная экспертиза, ПГАУ, г. Пенза. ORCID iD: 0009-0002-9604-4296. E-mail: bio_vetsan@pgau.ru.

Сарайкин Егор Сергеевич – ассистент кафедры биология, биологические технологии и ветеринарно-санитарная экспертиза, ПГАУ, г. Пенза. E-mail: saraikin.e.s@pgau.ru

Погодина Валерия Сергеевна – студент, ПГУ, г. Пенза. ORCID iD: 0009-0002-2504-3130. E-mail: lerapogodina75@gmail.com

В настоящее время во всем мире растет социальная значимость воспалительных заболеваний. В связи с этим увеличивается необходимость разработки и исследования новых противовоспалительных средств. Сложность разработки эффективных и в то же время безопасных средств для лечения воспаления заключается в том, что воспаление – это патологический, достаточно динамичный, комплексный процесс с множеством альтернативных и перекрещивающихся путей, существующих как на уровне внутриклеточных взаимодействий сигнальных каскадов, так и на уровне регуляции продукции медиаторов воспаления [1, 2]. Поэтому блокада только одного пути патогенеза воспалительного процесса либо не сопровождается достаточным фармакологическим ответом, либо вызывает ряд побочных эффектов [3, 4]. В связи с этим исследование и разработка препаратов на основе растительного сырья является перспективным. Растительные экстракты, настои, отвары широко используются в традиционной медицине многих

стран мира для лечения воспалительных заболеваний [5].

Гречиха красностебельная (*Fagopyrum rubricaulis*, сем. *Polygonaceae*) – однолетнее растение, широко культивируемое на территории Российской Федерации. Сорт гречихи красностебельной отличается высоким содержанием рутина. В надземной части также содержатся кверцетин, изокверцетин, ориентин, витексин, изоориентин, изовитексин, обнаружены хлорогеновая, кофейная кислоты, катехины и конденсированные дубильные вещества [6]. Согласно данным литературы, сырье гречихи красностебельной обладает антиоксидантными, кардиопротекторными, гипогликемическими эффектами [7]. Однако содержащиеся классы биологически активных соединений могут обладать и другими фармакологическими эффектами: противовоспалительными, анальгетическими и противомикробными.

Цель работы – исследование противовоспалительной активности 10% мягкой лекарственной формы для местного применения гречихи красностебельной на модели формалинового отека задней лапы крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения сухого экстракта было использовано сырье гречихи красностебельной, собранное на производственных полях компании ООО «Парафарм» в Камешкирском районе Пензенской области в период массового цветения и начала плодоношения (3-5 августа 2024 г). Извлечение из сырья гречихи было получено с использованием спирта этилового 40% методом мацерации, при соотношении сырья-экстрагент 1:25, температуре 90°C и продолжительности 30 мин. Упаривание жидкого экстракта проводили на ротационном испарителе ИКА RV 10 digital V (ИКА, Германия). Подтверждение наличия флавоноидов в экстракте осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках марки «Sorbifil» ПТСХ-АФ-А-УФ. В качестве СО использовали растворы СО рутина (98,5%, ООО «Геофарма»), кверцетина (98,5%, ООО «Геофарма»), витексин (98%, 49513, Sigma-Aldrich), изовитексин (98%, 17804, Sigma-Aldrich), ориентин (97%, O9765, Sigma-Aldrich), изоориентин (95%, I1536, Sigma-Aldrich). Элюирование проводили в системе н-бутанол (ч.д.а., 99,70%, Нева Реактив) – ледяная уксусная кислота (х.ч., 99,8%, Компонент-Реактив) – вода (4:1:2), после полного высушивания первоначальную детекцию осуществляли в видимом свете; далее при облучении УФ-светом с длинами волн $\lambda=254$ и $\lambda=365$ нм в флуоресцентном аналитическом кабинете УФС-254/365 («Петролазер»). В последующем пластинки обрабатывали спиртовым раствором алюминия хлорида (ч., 98,50%, ACROS) 3%. Количественное определение суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин проводили методом дифференциальной спектрофотометрии [8]. К 0,5 мл водно-спиртового раствора экстракта прибавляли 2 мл раствора алюминия хлорида 3% и несколько капель уксусной кислоты разведенной 30%. В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный при тех же условиях, но в отсутствие алюминия хлорида. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ-102 (ЗАО «НПКФ Аквилон», Россия). Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин (X, %) вычисляли по формуле (1):

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 0,5 \cdot 25 \cdot 25 \cdot (100 - W) \cdot 100}, \quad (1)$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора; А₀ – оптическая плотность раствора СО рутина; m₀ – масса СО рутина, г; m – масса экстракта, г; W – потеря в массе при высушивании, %; P – содержание основного вещества в СО рутина, %.

Лабораторный образец (10,0) мягкой лекарственной формы имел следующий состав, действующее вещество: сухой экстракт гречихи – 1,0; вспомогательные вещества: натрий карбоксиметилцеллюлоза (I.r., ACROS, EC); натрий метилпарабен (ACROS, EC); натрий пропилпарабен (ACROS, EC), вода очищенная.

Исследование противовоспалительной активности экстракта гречихи красностебельной проводили на модели «острый формалиновый отек» у крыс. Эксперименты выполнены на 30 белых нелинейных крысах обоего пола в возрасте 14-15 недель, самцы массой 240-280 г., самки 190-220. Подопытных животных содержали в условиях вивария (с естественным режимом освещения; при температуре 22-24; относительной влажности воздуха 50-60%) с использованием стандартной диеты при неограниченном доступе к питьевой воде. Перед постановкой эксперимента животные проходили карантин в течение 10-14 дней. Эксперименты проводили во временном интервале с 8.00 до 16.00.

Подопытные животные были разделены на 5 групп (по 3 самца и 3 самки в каждой): 1-я группа – интактные крысы; 2-я группа – крысы с формалин-индуцированным отеком лапы, которым в качестве плацебо наносят на пораженную лапу формообразующее вещество (натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрий метилпарабен, натрий пропилпарабен, вода очищенная), используемое для приготовления образцов исследуемых субстанций (контроль); 3-я группа – крысы с формалин-индуцированным отеком, которым наносили на пораженную лапу лекарственную форму, содержащую исследуемую субстанцию (первая опытная); 4-я группа – крысы с формалин-индуцированным отеком, которым в качестве препарата сравнения наносили на пораженную лапу гель диклофенака 5% (вторая опытная) (Диклоген, AGIO, Индия, срок годности 08/2026, серия E23315); 5-я группа – крысы с формалин-индуцированным отеком, которым в качестве препарата сравнения наносили на пораженную лапу гель димексида 25% (третья опытная) (Димексид гель, ООО «Фармамед», Россия, срок годности 06/2027, серия 760724).

Острый воспалительный отек индуцировали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу 0,1 мл 2% водного раствора формалина (АО «Ретиноиды»). Субплантарная инъекция 2% раствора формали-

на вызывала развитие пролиферативного воспаления лапы крысы, которое развивалось в результате повреждения клеток, что провоцировало выделение эндогенных медиаторов (гистамина, серотонина, простагландинов, брадикинина) [9].

Объем конечности оценивали до индуцирования и через 1, 2, 4, 6, а также в динамике через 24, 48 часов после введения раствора формалина.

Исследуемую субстанцию и препараты сравнения наносили на лапу, слегка втирая, под пластырь с марлей за 1 час до индукции воспаления и 6 часов после индуцирования отека. Нанесение препарата со 2 дня проводили 1 раз в день.

Противовоспалительную активность исследуемых соединений выражали в процентах угнетения отека.

Величину воспалительного отека рассчитывали по формуле:

$$BO = \left(\frac{Vo - Vi}{Vi} \right) * 100\%, \quad (1)$$

где: *BO* – величина отека, *Vo* – объем воспаленной лапы, *Vi* – объем лапы интактных крыс.

Угнетение воспаления (*УВ*, %) рассчитывали по формуле:

$$УВ = \left(\frac{BO_k - BO_o}{BO_k} \right) * 100\%, \quad (2)$$

где: *УВ* – угнетение воспаления, *BO_к* – величина отека контрольной группы, *BO_о* – величина отека опытных групп.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с ОФС.1.1.0014 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами» Государственной Фармакопеи РФ XV издания [10] с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной тонкослойной хроматографии выделены шесть зон (рис. 1), которые имели окраску от светло-желтого до желто-коричневого цвета. Обработка пластины раствором алюминия хлорида 3% повышает селективность проявления флавоноидов при рассмотрении в УФ свете с $\lambda=365$ нм (желтая флуоресценция). Сравнение факторов замедления (*R_f*) зон флавоноидов на хроматограммах исследуемого и стандартных образцов позволило сделать вывод о наличии в экстракте рутина, кверцетина, витексина, изовитексина, ориентина и изоориентина. Учитывая размер пятен на хроматограмме, можно сделать вывод о преимущественном содержании рутина и кверцетина в экстрактах.

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин в сухом экстракте составило 8,03%.

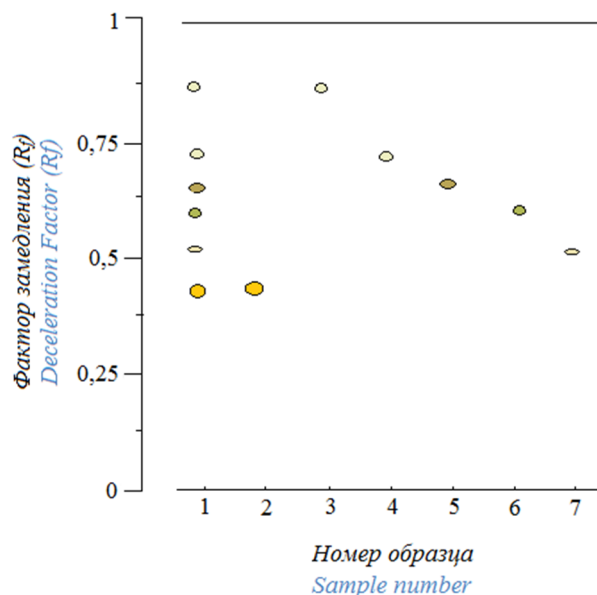


Рис. 1. Результаты анализа методом тонкослойной хроматографии экстракта гречихи сухого: 1 – спиртовой раствор экстракта гречихи; растворы стандартных образцов: 2 – рутина 0,05%, 3 – кверцетина 0,05%, 4 – витексина 0,03%, 5 – изовитексина 0,03%, 6 – ориентина 0,03%, 7 – изоориентина 0,03%.

Fig. 1. Results of TLC analysis of alcohol extraction from red-stem buckwheat grass: 1 – alcohol extraction from red-stem buckwheat grass; 2 – CO rutin 0.05% solution, 3 – CO quercetin 0.05% solution, 4 – CO vitexin 0.03% solution, 5 – CO isovitexin 0.03% solution, 6 – CO solution orientin 0.03%, 7 – solution with isoorientin 0,03%.

В результате проведения эксперимента было установлено, что субплантарное введение 0,1 мл 2% водного раствора формалина вызывает выраженный отек лап крыс, о чем свидетельствует достоверное увеличение объема конечностей контрольной группы и опытных групп, тогда как размер конечности интактной группы не изменялся на протяжении всего эксперимента (рис. 2).

По данным табл. 1, максимальный прирост воспаления наблюдали через 2 часа после введения формалина и он составлял $98,75 \pm 2,1\%$.

Снижение величины воспалительного отека при использовании исследуемого фитопрепарата начинает проявляться через 1 час после введения формалина и составляет 27,5% ($p < 0,05$), на 2 сутки – 47,5% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Эффект геля гречихи значительно не отличался от эффекта геля диклофенака, который снижал величину отека на 20,0% и 50% ($p < 0,05$) соответственно. Спустя 72 часа после начала эксперимента объем задней правой лапы животных в группах с использованием экстракта гречихи и диклофенака достоверно ($p < 0,05$) не отличался от интактной (рис. 3).



Рис. 2. Отечность задней правой лапы крысы спустя 2 часа после субплантарного введения раствора формалина. А – интактная группа, Б – контрольная группа, В – первая опытная группа, Г – вторая опытная группа, Д – третья опытная группа.

Fig. 2. Swelling of the hind right paw of a rat 2 hours after subplantar injection of formalin solution. А – an intact group, Б – a control group, В – the first experimental group, Г – the second experimental group, Д – the third experimental group.



Рис. 3. Отечность задней правой лапы крысы спустя 72 часа после субплантарного введения раствора формалина. А – интактная группа, Б – контрольная группа, В – первая опытная группа, Г – вторая опытная группа, Д – третья опытная группа.

Fig. 3. Swelling of the hind right paw of a rat 72 hours after subplantar injection of formalin solution. А – an intact group, Б – a control group, В – the first experimental group, Г – the second experimental group, Д – the third experimental group.

Таблица 1

Table 1

Влияние 10% геля экстракта гречихи на величину отека лапы крыс в сравнении с 5% гелем диклофенака и 25% гелем димексида

Effect of 10% buckwheat extract gel on the magnitude of rat paw edema compared with 5% diclofenac gel and 25% dimexide gel

Группа, количество животных Group, number of animals	Изменение величины отека правой задней лапы крыс (%) относительно интактных животных после введения формалина через: Change in the amount of edema of the right hind paw of rats (%) relative to intact animals after the introduction of formalin in:				
	1 ч. 1 h	2 ч. 2 h	4 ч. 4 h	24 ч. 24 h	48 ч. 48 h
Интактные животные, n=6 Intact animals, n=6	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Контроль, формалин, n=6 Control, formalin	82.50±2.10	98.75±1.98	98.50±2.87	87.50±1.23	67.50±2.47
Формалин + Гречиха 10% гель, n=6 Formalin + Buckwheat 10% gel, n=6	55.00±1.41*	81.50±2.08#	72.50±1.74*	39.47±0.89*	20.00±1.64*
Формалин + Диклофенак 5% гель, n=6 Formalin + Diclofenac 5% gel, n=6	62.50±3.01*	75.00±1.56*	65.00±2.04*	37.50±1.96*	17.50±1.47*
Формалин + Димексид 25% гель, n=6 Formalin + Dimexide 25% gel, n=6	63.15±0.95*	86.00±1.33#	86.00±3.00#	50.00±2.35*	40.70±1.78*

Примечание: * p<0,05 различия с группой активного контроля, # p<0,1 различия с группой активного контроля.

Note: * p<0,05 differences with the active control group, # p<0,1 differences with the active control group.

Экспериментальные данные, полученные на модели формалинового отека лапы, демонстрируют угнетение воспаления во всех опытных группах через 1 час после субплантарного введения формалина. Однако в первой и третьей опытной группе, спустя 2 часа от начала эксперимента процент угнетения снизился в 2 раза. Во второй опытной группе статистически значимого различия через 1 и 2 часа не наблюдалось. Через 4 часа после введения формалина во второй и третьей опытной группе наблюдалось повышение процента угнетения воспаления на 8,93% (p<0,05) и 9,96% (p<0,05) соответственно.

Гели гречихи и диклофенака значимо угнетали воспаление через 48 часов после введения формалина, на 70,37% (p<0,05) и 74,07% (p<0,05). В свою очередь, в третьей опытной группе процент угнетения воспаления на протяжении всего эксперимента не превышал 42,86.

Результаты формалинового теста показали, что мягкая лекарственная форма с экстрактом гречихи обладает выраженным противовоспалительным действием. Согласно данным научных работ [11], существуют несколько механизмов противовоспалительного эффекта флавоноидов. Основным механизмом является ингибирование ферментов, включая фосфолипазу A2, циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназу (ЛОГ),

что приводит к снижению концентрации простогландинов и лейкотриенов [12]. Другие механизмы включают ингибирование высвобождения оксида азота (NO), гистамина, фосфодиэстераз, протеинкиназ и активацию транскриптаз. Обобщая экспериментальные данные различных исследований, Н.Р. Kim с соавторами констатирует ЦОГ-ингибиторную активность флавононов и преимущественное ингибирование флавонолами активности ЛОГ [13]. По данным авторов [14], флавоны демонстрируют более высокую ингибирующую активность в отношении ЦОГ-2, чем флавонолы, в том числе кверцетин.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что механизм противовоспалительного эффекта экстракта гречихи связан с угнетением активности ферментов ЦОГ и ЛОГ.

Таким образом, противовоспалительное действие экстракта гречихи красностебельной и лекарственных форм на его основе связано с воздействием на различные звенья воспалительной реакции в основном за счет ингибирования медиаторов воспаления.

Полученные в результате проведенных экспериментов данные свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки лекарственных форм с экстрактом гречихи красностебельной.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Организацию и проведение работы осуществляли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ № 199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

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

Митишев А.В. – планирование исследования, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Курдюков Е.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Макарецца М.Г. – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Полякова Е.В. – интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Сарайкин Е.С. интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Погодина В.С. – анализ литературы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Елистратову Д.Г. за предоставленное растительное сырье гречи для исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матюшкин А.И., Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А. Противовоспалительные свойства гимантана в лекарственной форме для наружного применения на моделях каррагенанового и декстрансульфатного отеков у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(5):29-32 [Matyushkin A.I., Ivanova E.A., Zolotov N.N., Voronina T.A. Anti-inflammatory properties of himantane in dosage form for external use in models of carrageenan and dextran sulfate edema in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(5):29-32 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-5-29-32. EDN: PAQYUV.
2. Ati V., Zahra R., Pristika A., Hevatio D., Widodo A., Kinanti L., Munawir A., Widayarsi A. Systematic review: potensi anti-inflamasi pada tanaman petai (*Parkia speciosa*). *Mandala of Health*. 2024;17:150. DOI: 10.20884/1.mandala.2024.17.2.12209.
3. Mikailu S., Emmanuel N. Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Herbal Extracts of Fallen Leaves of *Carica papaya* L. (*Caricaceae*) and Juice of *Citrus aurantifolia* christm. (*Rutaceae*). *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2025;37: 82-95. DOI: 10.9734/jammr/2025/v37i15699.
4. Gupta M., Singh N., Gulati M., Gupta R., Sudhakar K., Kapoor B. Herbal bioactives in treatment of inflammation: An overview. *South African Journal of Botany*. 2021;143:205-225. DOI: 10.1016/j.sajb.2021.07.027.
5. Jae-Won L., Eun-Nam K., Gil-Saeng J., Anti-Inflammatory Herbal Extracts and Their Drug Discovery Perspective in Atopic Dermatitis *Biomolecules & Therapeutics*. 2024;32:25-37. DOI: 10.4062/biomolther.2023.102.
6. Феднина А.С., Макарецца М.Г., Курдюков Е.Е., Моисеева И.Я., Елистратов Д.Г., Митишев А.В. Современное состояние исследований химического состава некоторых представителей рода *Fagopyrum*. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2023;26(9):27-32 [Fednina A.S., Makartseva M.G., Kurdyukov E.E., Moiseyeva I.Ya., Elistratov D.G., Mitishev A.V. The current state of research on the chemical composition of some representatives of the genus *Fagopyrum*. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2023;26(9):27-32 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877313-2023-09-04. EDN: HSRBON.
7. Митишев А.В., Феднина А.С., Курдюков Е.Е., Уланова М.И. Некоторые представители рода *Fagopyrum*: химический состав, фармакологические эффекты, перспективы использования. *Химия растительного сырья*. 2024;(1):31-56 [Mitishev A.V., Fednina A.S., Kurdyukov E.E., Ulanova M.I. Some representatives of the genus *Fagopyrum*: chemical composition, Pharmacological effects, prospects of use. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2024;(1):31-56 (in Russ.)]. DOI: 10.14258/jcprm.20240112933. EDN: ITPHKF.
8. Митишев А.В., Феднина А.С., Родина О.П., Елистратов Д.Г., Макарецца М.Г., Курдюков Е.Е. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве гречиши красностебельной (*Fagopyrum rubricaulis*). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2024;23(4):205-211 [Mitishev A.V., Fednina A.S., Rodina O.P., Elistratov D.G., Makarceva M.G., Kurdyukov E.E. Development of a technique for the quantitative determination of flavonoids in the herb of red-stem buckwheat (*Fagopyrum rubricaulis*). *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2024;23(4):205-211 (in Russ.)]. DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.25. EDN: UMWAOS.
9. Передерий Е.А., Юнусова И.А. Экспериментальное изучение противовоспалительных свойств модельных смесей густого экстракта шалфея лекарственного. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(3):26-30 [Perederij E.A., Yunusova I.A. Experimental study of the anti-inflammatory properties of model mixtures of thick sage extract. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2018;17(3):26-30 (in Russ.)]. EDN: YBJMZV.
10. Государственная фармакопея РФ, XV изд., МЗ РФ, Москва (2023). [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV ed., Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow (2023). (in Russ.)] URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?PAGEN_1=5
11. Maghfiroh K., Widarti S., Batoro J. Ethnopharmacological study of flavonoid compounds in *Magnolia champaca* (L.) Baill. ex Pierre as anti-inflammatory

- agents by molecular docking. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2021;9:584-597.
12. Yang L., He J., Anti-inflammatory effects of flavonoids and phenylethanoid glycosides from *Hosta plantaginea* flowers in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages through inhibition of the NF- κ B signaling pathway. *BMC Complement Medicine and Therapies*. 2022;22:55. DOI:10.1186/s12906-022-03540-1
13. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия. *Химия растительного сырья*. 2012;(4):61-78 [Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoids: mechanism of anti-inflammatory action. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2012;(4):61-78 (in Russ.)]. EDN: PWEASP.
14. Ahsana D., Andika A., Nashihah S. Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium Guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2021;(2):67-79. DOI: 10.31764/lf.v2i2.5487.
15. He J.-W., Yang L., Mu Z.-Q., Zhu Y.-Y., Zhong G.-Y., Liu Z.-Y., Zhou Q.-G., Cheng F.. Anti-inflammatory and antioxidant activities of flavonoids from the flowers of *Hosta plantaginea*. *RSC Advances*, 2018;8:18175-18179.

Поступила в редакцию 10.06.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Митишев А.В., Курдюков Е.Е., Макарецва М.Г., Полякова Е.В., Сарайкин Е.С., Погодина В.С. Оценка противовоспалительного действия сухого экстракта гречихи красностебельной в модельном эксперименте на крысах. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):151–158. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/17. EDN: OCSFYJ.

EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF DRY RED-STEM BUCKWHEAT EXTRACT IN A MODEL EXPERIMENT ON RATS

© Mitishev A.V.¹, Kurdyukov E.E.¹, Makartseva M.G.¹, Polyakova E.V.², Saraikin E.S.², Pogodina V.S.¹

¹ Penza State University (PSU)

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

² Penza State Agrarian University (PSAU)

30, botanicheskaya Str., Penza, Penza region, 440014, Russian Federation

Objective – study the anti-inflammatory activity of a 10% mild dosage form for topical application of red-stem buckwheat on a model of formalin edema of the hind paw of rats.

Materials and methods. The object of the study was a dry extract of red-stem buckwheat. Confirmation of the presence of flavonoids in the dry extract was carried out by thin-layer chromatography. Quantitative determination of the total content of flavonoids, in terms of rutin, was carried out by differential spectrophotometry. The anti-inflammatory activity of red-stem buckwheat extract was studied using the "acute formalin edema" model in white Wistar rats.

Results. According to the results of the study, it was proved that the dry extract contains flavonoids (rutin, quercetin, isoquercetin), the total content was 8.03%. When buckwheat extract was applied topically as a 10% gel to the affected area for 3 days after modeling formalin edema of the rat's hind paw, it had a pronounced decrease in inflammatory edema by 70.37% ($p < 0.05$), comparable to the effect of 5% diclofenac sodium gel 74.07% ($p < 0.05$) and surpasses the effect of dimexide gel by more than 30% ($p < 0.05$).

Conclusion. The data obtained as a result of the experiments indicate the prospects for further development of dosage forms with red-stem buckwheat extract.

Keywords: red-stem buckwheat; vegetable extract; flavonoids; anti-inflammatory effect; formalin edema; rats.

Mitishev Alexander V. – senior lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, PSU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3327-9744. E-mail: smitishev@mail.ru

Kurdyukov Evgeny E. – Cand.Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Community and Clinical Pharmacology, PSU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9512-6770. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru .

Makartseva Marina G. – Student, PSU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-9604-4296. E-mail: makartsevamm@mail.ru

Polyakova Elena V. – Cand.Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Biology, Biological Technologies and Veterinary and Sanitary Externalization, PSAU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-9604-4296. E-mail: bio_vetsan@pgau.ru .

Saraikin Egor S. – Assistant of the Department of Biology, Biological Technologies and Veterinary and Sanitary Examination, PSAU, Penza, Russian Federation. E-mail: saraikin.e.s@pgau.ru

Pogodina Valeria S. – Student, PSU, Penza, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-2504-3130. E-mail: lerapogodina75@gmail.com

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The organization and conduct of the work was carried out in accordance with international and Russian regulatory documents: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated April 1, 2016 "On Approval of the rules of good Laboratory practice" and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union dated September 22, 2010. for the protection of animals used for scientific purposes.

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 declare no funding support.

AUTHORS CONTRIBUTION

Mitishev A.V. – research planning, data collection, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the draft manuscript; Kurdyukov E.E. – development of the concept and design of the study, final approval for publication of the manuscript; Makartseva M.G. – data analysis and interpretation, writing the text of the article; Polyakova E.V. – interpretation of the data obtained, preparation of the draft manuscript; Saraikin E.S. – interpretation of the data obtained, preparation of a draft of the manuscript; Pogodina V.S. – literature analysis.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to D.G. Yelistratov for providing vegetable raw materials of buckwheat for the study.

Received 10.06.2025

Accepted 25.12.2025

For citation: Mitishev A.V., Kurdyukov E.E., Makartseva M.G., Polyakova E.V., Saraikin E.S., Pogodina V.S. Evaluation of the anti-inflammatory effect of dry red-stem buckwheat extract in a model experiment on rats. *Humans and their health*. 2025;28(4):151–158. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/17. EDN: OCSFYJ.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными. Издание входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные оригинальные, проблемные и обзорные научные работы по актуальным вопросам в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины и фармации. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

В журнале публикуются работы по следующим специальностям:

3.1. Клиническая медицина

- 3.1.9 Хирургия
- 3.1.18 Внутренние болезни
- 3.1.20 Кардиология
- 3.1.21 Педиатрия
- 3.1.24 Неврология

3.2. Профилактическая медицина

- 3.2.7 Иммунология

3.3. Медико-биологические науки

- 3.3.2 Патологическая анатомия
- 3.3.3 Патологическая физиология
- 3.3.1 Анатомия человека
- 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

3.4. Фармацевтические науки

- 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;

- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Направляя статью в журнал, автор тем самым:

- передает редакции журнала «Человек и его здоровье» права на издание и переводы своей работы (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);

- гарантирует оригинальность статьи (в частности, что статья не была опубликована ранее, в том числе частично и/или на другом языке, и не находится на рассмотрении в другом журнале);

- гарантирует соблюдение международных и российских этических и правовых норм при проведении экспериментальных, доклинических и клини-

ческих исследований, а также соответствующих норм публикационной этики;

- подтверждает, что статья не содержит сведений, относящихся к контролируемым технологиям, либо публикация таких сведений согласована специальным экспертным советом;

- несет полную ответственность за целостность и достоверность данных, а также точность их анализа;

- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование, а также для публикации любой информации, полученной редакцией в отношении статьи (в частности, занимаемой должности и места работы, адреса электронной почты, ORCID iD и т.д.);

- подтверждает ознакомление с текстом рукописи и его полное одобрение;

- дает своей волей и в своих интересах согласие на предоставление в редакцию своих полных, актуальных и достоверных персональных данных (в необходимом согласно правилам журнала составе) и их обработку любым способом, а также включение в общедоступные источники, на срок до достижения цели обработки персональных данных или до момента утраты необходимости в их достижении;

- соглашается с тем, что научная статья будет распространяться на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License (CC BY), при которой опубликованные материалы могут быть использованы в коммерческих или некоммерческих целях при указании авторов;

- полностью принимает правила (Редакционную политику и Правила для авторов) журнала «Человек и его здоровье».

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев, возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются в электронном виде через сайт либо на почту kursk-vestnik@mail.ru:

- официальное направление с подписью и печатью руководителя от учреждения, в котором выполнена работа (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение с подписью и печатью;

- статья (включая рефераты на русском и английском языках, сведения об авторах, таблицы, рисунки,

диаграммы и пр.) в формате *.doc, *.docx или *.rtf. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется начиная с первой;

• скан-копия авторского соглашения в формате PDF.

В сведениях об авторах на русском и английском языках для каждого автора отдельно указывается:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- ученая степень, ученое звание,
- должность, место и полный почтовый адрес работы,
- адреса электронной почты,
- ORCID iD (Open Researcher and Contributor iD),
- контактные номера телефонов (мобильные и рабочие).

Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное).

3. *Материалы представляется в формате *.doc, *.docx или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.*

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы).

4. *Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):*

- шифр и наименование специальности, по которой выполнена представляемая работа;
- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название и полный почтовый адрес учреждений, в которых выполнена работа.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифических особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

После указания полного названия учреждения в скобках приводится аббревиатура с его общепринятым сокращением, *например:*

Курский государственный медицинский университет
(КГМУ),
Россия, 305041, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Англоязычный вариант:

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

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям;

• контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);

• аннотация;

• ключевые слова (keywords) или словосочетания через точку с запятой (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 150 до 250 слов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой связанный структурированный текст со следующими подзаголовками: **Цель (Objective), Материалы и методы (Materials and methods), Результаты (Results), Заключение (Conclusion)**. Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. *Текст статьи* приводится на следующей за англоязычной версией реферата странице.

При этом еще раз, но уже ЗАГЛАВНЫМИ буквами, на двух языках дублируется название статьи.

Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В тексте статьи могут быть использованы только следующие подзаголовки: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» (на русском и английском языках), «ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ» (на русском и английском языках), «ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ» (на русском и английском языках), «СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ» (на русском и английском языках), «ЛИТЕРАТУРА».

Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ» (см. п. 14 настоящих Правил), для чего необходимо заручиться письменным согласием перечисляемых лиц (в редакцию не предоставляется).

6. *Микрофотографии и рисунки.* После каждого изображения в тексте статьи должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений, выполненные на двух языках: русском и английском. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации.

Иллюстрации должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Отдельными файлами в форматах .jpg, .png или .tiff с разрешением не менее 300 dpi в редакцию также предоставляются исходные версии иллюстраций без каких-либо обозначений на них.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Если иллюстрация создана с помощью специализированных программ, таких как Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft PowerPoint, LibreOffice Adobe Photoshop, GIMP и др., то в редакцию предоставляется исходный файл (например, формата .xls, .xlsx) с возможностью внесения изменений и редактирования оформления рисунка.

7. *Таблицы* (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

В таблицах сразу же после русскоязычного текста также приводится перевод на английский язык всех заголовков, цифр, единиц измерения и т.д.

8. *Сокращение слов в статье* допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. *Литература / References*

Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в порядке цитирования. Список литературы оформляется согласно стилю «Vancouver», **правила оформления списка литературы можно скачать на официальном сайте журнала: <https://www.kursk-vestnik.ru/> (в разделе «Правила для авторов».**

При оформлении ссылок в начале цитируемой работы указываются ВСЕ АВТОРЫ! Обязательным является указание DOI, EDN и/или URL при его наличии у статьи.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы и другие нерецензуемые источники.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. *Конфликт интересов / Conflict of interest*

После изложения результатов исследования и их обсуждения авторы указывают наличие/отсутствие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи» (The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

11. *Личный вклад авторов / Authors contribution*

Если в авторском списке представлено **более 1 автора**, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора, например: разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи и т.д.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

12. *Источники финансирования / Source of financing*

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования» (The authors state that there is no funding for the study).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

13. *Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics*

В случае если направляемая на публикацию работа выполнена с участием людей и/или животных, в данном разделе необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

При проведении научно-исследовательских проектов с участием людей испытуемые должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

14. *Благодарности*

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «БЛАГОДАРНОСТИ».

15. Авторское соглашение

В редакцию предоставляется скан-копия Авторского соглашения в формате PDF по форме, представленной на сайте журнала.

Если авторы представляют различные учреждения и/или получение подписей всех авторов одновременно сопряжено со значительными трудностями, допустимо прислать Авторское соглашение частями. При этом указанные части должны быть идентичны друг другу, включать все пункты настоящего Авторского соглашения и могут отличаться только последним пунктом – составом подписей соавторов. Иными словами, каждый из авторов должен быть ознакомлен со всеми пунктами настоящего Авторского соглашения, в чем редакция должна быть уверена благодаря получению от всех соавторов заполненного и подписанного (либо отдельно, либо коллективно) соглашения.

16. Рецензирование

Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется

предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлективом. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 20,5.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 25.12.2025.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 50(Г).