

ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1998 году

Том 29, № 1

2026

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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 24.04.2026.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 55(Г).
Дата выхода в свет 29.04.2026.

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

© Редколлегия журнала «Человек и его здоровье» (составитель), 2026 г.

HUMANS AND THEIR HEALTH

peer-reviewed scientific and practical journal

Established in 1998

Vol. 29, No 1

2026

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



9 771998 574460 >

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

Publication Frequency: 4 times a year

Publisher:

Kursk State Medical University,
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
License: LR No. 020862 dated to 30.04.99.
Signed to print 24.04.2026.
Format 60x84/8. 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. 55(G).
Date of publication 29.04.2026.

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

© Editorial board of the journal "Humans and their Health" (compiler), 2026

СОДЕРЖАНИЕ
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**Демко А.Е., Вербицкий В.Г., Парфёнов А.О.,
Льонг Ш.Т.**Анализ результатов лечения пациентов с язвенными га-
строудуоденальными кровотечениями из больших и ги-
гантских язв в НИИ СП им. И.И. Джanelidze 4

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Бобынцев Я.И., Ворвуть А.О., Гаврилюк Е.В.,
Медведева О.А., Бобынцев И.И., Мухина А.Ю.,
Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.**Стрессиндуцированные изменения популяции присте-
ночной микробиоты толстой кишки крыс Вистар и их
коррекция аналогом адренотропного гормона 12**Карандашева В.О., Луговая Е.А.**Особенности микроэлементного статуса подростков
г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообра-
щения 18**Новик Е.С., Морозов В.Н.**Особенности гистологического строения, химического и
элементного состава регенерата, формирующегося в боль-
шеберцовой кости после длительного воздействия тартра-
зина и коррекции селенитом натрия 29**Новикова Л.А., Донцова Е.В., Кураносов А.Ю., Борзу-
нова Л.Н., Бахметьев А.А., Воронькова Н.А.**Динамика показателей цитокинового профиля крови у
больных с псориатическим артритом и метаболическим
синдромом при разных видах лечения 42

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Дьякова Н.А.Сравнительный анализ элементного профиля лекарствен-
ных трав Центрального Черноземья 53**Копылова А.И., Ченуша Е.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.,
Попова М.И.**Разработка и валидация способа количественного опреде-
ления ацикловира в новой противовирусной мази на ос-
нове тизоля геля 63**Цакулова Т.В., Кодониди И.П., Чиряпкин А.С.**Прогноз, антиоксидантная активность in silico и синтез
производных 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-
1-ил]-фенола 70CONTENTS
CLINICAL MEDICINE**Demko A.E., Verbitskiy V.G., Parfënov A.O.,
Liong Sh.T.**Analysis of the results of treatment for patients
with ulcerative gastroduodenal bleeding from
large and giant ulcers at the Saint Petersburg
I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency
Medicine 4

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

**Bobyntsev Ya.I., Vorvut A.O., Gavriluk E.V.,
Medvedeva O.A., Bobyntsev I.I., Mukhi-
na A.Yu., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.**Stress-induced changes in the population of the
mucosa-associated microbiota of the colon of
Wistar rats and their correction with an analogue
of adrenocorticotrophic hormone..... 12**Karandasheva V.O., Lugovaya E.A.**Peculiarity of the microelement status of Magadan
adolescents with different types of blood circula-
tion self regulation..... 18**Novik E.S., Morozov V.N.**Features of the histological structure, chemical and
elemental composition of the regenerate formed in
the tibia after prolonged exposure to tartrazine
and correction with sodium selenite..... 29**Novikova L.A., Dontsova Ye.V., Kura-
nosov A.Yu., Borzunova L.N., Bakhmet'-
yev A.A., Voron'kova N.A.**Dynamics of blood cytokine profile in patients
with psoriatic arthritis and metabolic syndrome
during different types of treatment..... 42

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Dyakova N.A.Comparative analysis of elemental profile of me-
dicinal herbs of the central Black Earth Region ... 53**Kopylova A.I., Chenusha E.S., Kobleva T.A.,
Sichko A.I., Popova M.I.**Development and validation of a method for quan-
titative determination of Acyclovir in a new anti-
viral ointment based on tizol gel 63**Tsakulova T.V., Kodonidi I.P., Chiryapkin A.S.**Prognosis, antioxidant activity in silico and syn-
thesis of 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(R)-3H-
benzimidazol-1-yl]-phenol derivatives 70

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ЯЗВ В НИИ СП ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ

© Демко А.Е.^{1,2}, Вербицкий В.Г.^{1,2}, Парфёнов А.О.^{1,2}, Лыонг Ш.Т.²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе)

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА им. С.М. Кирова)

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

Цель – провести анализ результатов лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ЯГДК) из больших и гигантских хронических язв для уточнения тактики хирургического лечения данной категории больных.

Материалы и методы. Проведено исследование результатов лечения 140 пациентов с ЯГДК из 518 больных, находившихся на стационарном лечении в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2018-2021 гг. Основными задачами исследования больных с ЯГДК являлись: клиническая оценка состояния пациента, установление источника кровотечения, определение степени тяжести кровопотери и риска рецидива. Стратификацию риска рецидива кровотечения и неблагоприятного исхода оценивали по шкале Т.А. Rockall (1996). В исследование вошли пациенты пожилого возраста (средний возраст составил 66,8±7,3 года) с высокой коморбидностью (Индекс коморбидности Charlson 2 6,8±2,3) и кровопотерей более 30% объема циркулирующей крови.

Результаты. Показатель общей летальности в группе исследуемых (n=140) составил 15,1%. Среди пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью кровопотери он оказался значительно выше – 20,8%. Рецидив кровотечения после ТАЭ отмечен в 13,3% наблюдений, после оперативного лечения – в 3,3% случаев и в 20% наблюдений у пациентов, которым проводилась консервативная терапия.

Заключение. Несмотря на изменившуюся парадигму оказания помощи пациентам с ЯГДК в сторону консервативной терапии по данным литературы, согласно полученным данным, мы пришли к выводу, что в группе пациентов с большими и гигантскими язвами эффективность эндоскопического гемостаза снижается за счет размеров язвенного дефекта, коморбидного фона. Об этом свидетельствует высокая доля пациентов с рецидивом кровотечения после эндоскопического гемостаза. Следовательно, для данной группы пациентов необходимо придерживаться определенных алгоритмов, которые основываются на оценке рисков рецидива кровотечения и индивидуального подхода к выбору тактики лечения на основании тяжести состояния пациента, с соблюдением принципа: лечить не болезнь, а больного.

Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения; трансартериальная эмболизация; шкала Rockall; пилоропластика; ваготомия; резекция желудка.

Демко Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург; зав. 2 кафедрой (хирургии усовершенствования врачей), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-5606-288X.

Вербицкий Владимир Георгиевич – д-р мед. наук, профессор 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург; ученый секретарь, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-6969-7270. E-mail: verbitsky1961@mail.ru

Парфёнов Антон Олегович – канд. мед. наук, доцент 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург; врач-хирург, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-1192-4087. E-mail: parfenov_anton@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Лыонг Шон Тунг – адъюнкт 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург. E-mail: sontung48a@gmail.com

По данным литературы, наиболее распространенным осложнением язвенной болезни на сегодняшний день является кровотечение, при этом ежегодная частота язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) в общей популяции колеблется от 19,4 до 57,0 случаев на 100000 человек [1]. Данная тенденция может быть связана с широким применением препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также с увеличением числа по-

жилых людей. Исторически сложилось так, что для лечения ЯГДК первоочередным являлось хирургическое вмешательство, и в литературе представлено множество различных подходов, некоторые из которых используются до сих пор. Показатель послеоперационной летальности при ЯГДК, по данным литературы, составляет от 8 до 33% [2].

Внедрение ингибиторов протонной помпы, а также создание и совершенствование эффективных эндоскопических методик значительно

изменили подход к лечению ЯГДК, сменив парадигму лечения с хирургического на консервативный подход. Несмотря на это тактика лечения в группе пациентов с большими язвенными дефектами (более 2,0 см в диаметре) и высокой коморбидностью при неэффективности эндоскопического гемостаза или высоком риске рецидива после лечебной эндоскопии представляет реальную клиническую дилемму: показано хирургическое вмешательство, ТАЭ или выбор консервативного метода лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование результатов лечения 140 пациентов с ЯГДК из больших и гигантских язв, находившихся на стационарном лечении в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2017-2021 гг. Учитывая данные эндоскопического исследования, выполненного пациентам при поступлении, во всех наблюдениях размер язвенного дефекта был более 2,0 см (Нацио-

нальные клинические рекомендации по диагностике и лечению «Язвенная болезнь», 2024) [3]. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин составило, соответственно, 1,97:1 (93:47). Средний возраст составил $66,8 \pm 7,3$ года, большинство больных имели значительное число сопутствующих заболеваний, индекс коморбидности Charlson – $6,8 \pm 2,3$. Тяжесть состояния по шкале APACHE II составляла: у 40 (28,6%) пациентов – 26 и более баллов, а у 100 (71,4%) пациентов – 20-25 баллов. Согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA) 50 (35,7%) больных имели тяжелые системные заболевания IV-V степени и высокий риск радикального хирургического вмешательства. Следует отметить, что если у большинства больных с кровоточащей язвой желудка (78%) основной жалобой был гематомезис в виде рвоты неизменной кровью или «кофейной гущи», то при дуоденальной локализации больших или гигантских язв основной (74%) жалобой было наличие мелены.

Таблица 1

Table 1

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Критерии Criteria	n=140
Средний возраст Average age	$66,8 \pm 7,3$
Пол, м/ж, n Gender	93/47
Индекс коморбидности Charlson2 Charlson2 Comorbidity Index	$6,8 \pm 2,3$
Язвенный анамнез Peptic ulcer anamnesis	44 (32%)
Пациенты «группы риска операции» ASA Patients at "risk of surgery" ASA	50 (35,7%)
Факторы риска, n(%) Risk factors, n(%)	
Нет факторов риска No risk factors	11 (7,8%)
Антикоагулянтная терапия Anticoagulant therapy	30 (21,4 %)
НПВС NSAIDs	20 (14,3%)
H. pylori	36 (25,7%)
Курение Smoking	54 (38,5%)
Злоупотребление алкоголем Alcohol abuse	30 (21,4%)
Кортикостероиды Corticosteroids	10 (7,1%)

Клинические данные Clinical data	
Систолическое АД (мм.рт.ст.) ² Systolic blood pressure (mmHg) ²	$109 \pm 18,2$
ЧСС ² Heart rate ²	$93 \pm 11,4$
Шок, n (%) ³ Shock, n (%) ³	14 (18,9%)
Вазопрессорная поддержка, n Vasopressor support, n	2
Гемоглобин (г/л) ² Hemoglobin (g/l) ²	$67 \pm 26,3$
Тромбоциты (10^9 /л) ² Platelets (10^9 /l) ²	$194 \pm 104,9$
Протромбиновая активность плазмы по Квику (%) ² Plasma prothrombin activity by Quick (%) ²	$63 \pm 32,3$
Результаты первичной ВГДС Results of primary EGD	
Язва желудка Gastric ulcer	67 (47,9%)
Язва ДПК Duodenal ulcer	73 (52,1%)
Forrest I A	27 (19%)
Forrest I B	30 (21%)
Forrest II A	34 (24%)
Forrest II B	18 (13%)
Forrest IIC	31 (22%)

«Язвенный» анамнез имели 44 (32%) поступивших больных, страдающих ЯГДК, при этом у 28 (64%) пациентов длительность его превышала 5 лет. Ранее перенесли язвенное кровотечение пятеро больных. По данным эндоскопического исследования в 14 (10%) наблюдениях локализация язвенного дефекта была в кардиальном отделе желудка, у 41 (29%) больного – в теле желудка, в области антрального и пилорического отделов язва выявлена у 12 (9%) больных, а в 73 (52%) случаях отмечена дуоденальная локализация. Распределение больных с язвой ДПК в зависимости от размера язвы было следующим: 2,0-2,5 см у 44 (60%) больных, у 29 (40%) пациентов размер дуоденальной язвы превышал 2,5 см, при этом в 21 наблюдении язвенный дефект занимал более 2 стенок ДПК с признаками вторичной деформации и стеноза ее просвета, из них в 14 (70%) случаях были клинические проявления компенсированного или субкомпенсированного стеноза в виде рвоты застойным желудочным содержимым на догоспитальном этапе. В 7 случаях признаки стенозирования просвета ДПК были установлены при эндоскопическом исследовании. В 9 (12,3%) наблюдениях отмечена залуковичная локализация язв ДПК. У пациентов с локализацией язвенного дефекта в желудке распределение в зависимости от размера язвы выглядело следующим образом: 2,0-2,5 см у 39 (58%) больных, 2,5-3,0 см у 19 (28%) пациентов и в 9 (14%) наблюдениях более 3,0 см.

Характеристика источника кровотечения по классификации J.A. Forrest (1974) составила: Forrest I A, B-57 (41%) наблюдений, Forrest II A,B – 62 (44%) больных и у 21 (15%) пациента Forrest II C.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75]. Качественные переменные описывали с указанием абсолютных значений и долей (%). Для сравнения категориальных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. При ожидаемом количестве наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности менее 10, но более

5 использовали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. При ожидаемом числе наблюдений менее 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для анализа количественных показателей независимых выборок использовали методы непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни – для сравнения двух групп, критерий Крускала-Уоллиса – для трех и более групп. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

77 (55%) пациентов поступили в стационар с тяжелой и крайне тяжелой кровопотерей, средняя степень кровопотери была у 42 (30%) больных, легкая – в 21 (15%) случае (табл. 2).

Стратификация риска рецидива кровотечения и неблагоприятного исхода, оцененная по шкале Rockall, среди пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 3. Минимальный риск рецидива (0-2 балла) имел место только у 7 (5%) больных, средний – (3-5 баллов) у 29 (21%) пациентов и в 104 (74%) наблюдениях – высокий риск рецидива кровотечения (6-8 баллов).

Всем 140 пациентам в течение первых двух часов пребывания в стационаре было выполнено эндоскопическое исследование. Эффективным эндоскопический гемостаз оказался у 126 (90%) больных. В 14 (12%) случаях первичный лечебный эндоскопический гемостаз был неэффективен. У 30 (21,4%) пациентов эндоскопический гемостаз был дополнен выполнением ТАЭ. Всем остальным 126 (105 – лечебная эндоскопия, 21 – диагностическая) больным после эндоскопии проводили консервативную терапию. Следует отметить, что у пациентов с гемостазом Forrest II C рецидива кровотечения не было. Рецидив кровотечения наступил у 56 (40%) пациентов после лечебной эндоскопии. Структура рецидивов кровотечения по шкале Rockall представлена в табл. 4.

Таблица 2

Table 2

Распределение больных в зависимости от тяжести кровопотери

Distribution of patients depending on the severity of blood loss

Локализация <i>Locatization</i>	Легкая <i>Mild</i>	Средняя <i>Moderate</i>	Тяжелая <i>Severe</i>	p-value
ДПК <i>Duodenum</i>	10	17	46(60%)	0.041
Желудок <i>Stomach</i>	11	25	31(40%)	0.041
Всего <i>Total</i>	21	42	77	-

Таблица 3

Table 3

**Распределение пациентов в зависимости от риска рецидива кровотечения по шкале Rockall
и локализации язвы**

Distribution of patients depending on the risk of recurrence of bleeding on the Rockall scale and ulcer location

Локализация Locatization	Низкий Low (0-2 баллов/points)	Средний Moderate (3-5 баллов/points)	Высокий High (6-8 баллов/points)	p-value
ДПК Duodenum	3	15 (52%)	55 (53%)	0,91
Желудок Stomach	4	14 (48%)	49 (47%)	0,91
Всего Total	7	29	104	-

Примечание: Rockall 3-5 баллов: средний риск кровотечения <25%, летальность <11%; 6-8 баллов: высокий риск кровотечения — до 42%, летальность до 41%.

Note: Rockall 3-5 points: average bleeding risk <25%, mortality <11%; 6-8 points: high risk of bleeding — up to 42%, mortality up to 41%.

Таблица 4

Table 4

Структура рецидивов ЯГДК по шкале Rockall

The structure of recurrence of UGDB on the Rockall scale

Локализация язв Locatization of ulcers	Число рецидивов, n=56 Number of recurrence	Rockall (3-5)	Rockall (6-8)	p-value
ДПК Duodenum	37(66%)	16 (43%)	21 (57%)	0,71
Луковица bulb	34	15 (44%)	19 (56%)	
Залуковичный отдел postbulbar part	3	1	2	
Желудок Stomach	19 (34%)	7 (12,1%)	12 (23%)	0,71
Кардиальный отдел Cardia	1	1		
Тело желудка Body	15	3	12	
Антральный отдел Antrum	3	3		
Итого Total	56	23	33	-

Как видно из таблицы 4, чаще рецидив кровотечения наступал среди пациентов с локализацией язвенного дефекта по задней стенке луковицы ДПК и малой кривизне желудка. При этом при поступлении в стационар у этих больных были наиболее высокими показатели риска рецидива по шкале Rockall. Обращает на себя внимание, что у 26 больных после эндоскопического гемостаза и ТАЭ не наблюдалось повторного кровотечения, несмотря на высокий риск рецидива при поступлении.

Показатель общей летальности в группе исследуемых (n-140) составил 15,1%. Среди паци-

ентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью кровопотери он оказался значительно выше — 20,8% (табл. 5).

Следует отметить, что наличие тяжелой конкурирующей патологии даже среди пациентов с легкой (4,8%) и средней (9,5%) степенью кровопотери объясняет относительно высокую общую летальность в данных группах. Так, у 2 пациентов с кровопотерей средней степени тяжести имело место прогрессирование злокачественных заболеваний, у двух других причиной летального исхода стал острый инфаркт миокарда на фоне декомпенсации ХИБС.

Таблица 5

Table 5

Результаты лечения язвенных кровотечений различной степени тяжести кровопотери

The results of treatment of ulcerative bleeding of varying severity of blood loss

Степень тяжести кровопотери <i>Severity of blood loss</i>	Всего Total		p-value
	абс. кол-во <i>Absolute quantity</i>	летальность, % <i>Lethality, %</i>	
Легкая <i>Mild</i>	21/1*	4,8	0,094
Средняя <i>Moderate</i>	42/4	9,5	0,094
Тяжелая <i>Severe</i>	77/16	20,8	0,094
Всего Total	140/21	15,1	-

Примечание: * – в числителе – количество больных, в знаменателе – умерших.

Note: * – the numerator is the number of patients, and the denominator is the number of deaths.

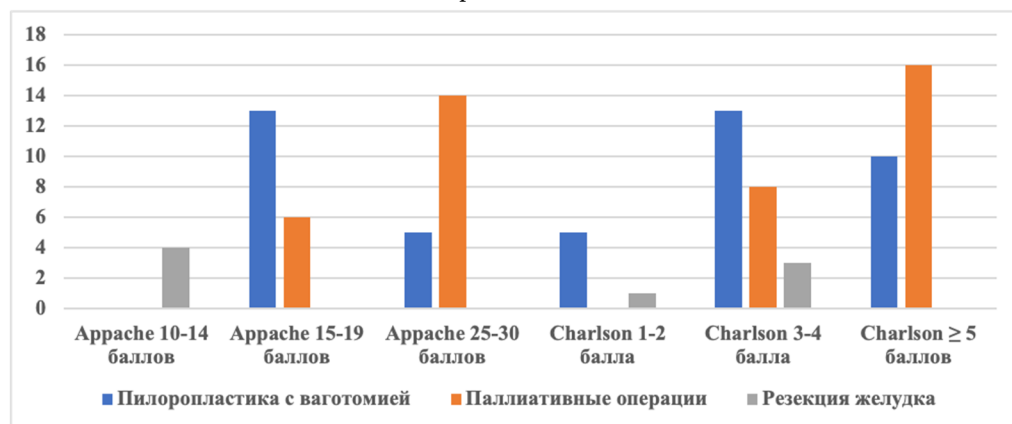


Рис. 1. Структура пациентов по шкале Apache-II, индекса коморбидности Charlson среди пациентов с рецидивом кровотечения в стационаре (n=56).

Fig. 1. The structure of patients on the Apache-II scale, the Charlson comorbidity index among patients with recurrent bleeding in the hospital (n=56).

Оперативное вмешательство выполнено 90 (64,2%) пациентам. Структура пациентов по шкале APACHE II и индексу коморбидности Charlson представлена на рис. 1.

Наиболее тяжелой по шкале APACHE II и индексу коморбидности Charlson были пациенты, которым выполняли паллиативные оперативные вмешательства, тогда как среди больных, которым выполняли резекцию желудка, данные показатели были наименьшими.

14 (15,5%) пациентов прооперированы в первые 2 часа от момента поступления в связи с неэффективностью эндоскопического гемостаза. Обращает на себя внимание, что во всех наблюдениях неэффективный эндоскопический гемостаз был среди пациентов с дуоденальной локализацией источника геморрагии. Паллиативная операция выполнена 8 пациентам, 4 больных умерли, остальным 6 больным проведена поддиафрагмальная стволовая ваготомия с дренирующей желудок операцией. В 3 случаях

(24,4%) выявлен рецидив кровотечения, во всех наблюдениях больным выполнялась паллиативная операция.

56 (62,2%) пациентов были прооперированы в связи с рецидивом кровотечения в стационаре.

Наибольшее число рецидивов кровотечения в стационаре было среди пациентов с дуоденальной локализацией язвенного дефекта, доля таких больных составила 39 (70%) наблюдений. Обращает на себя внимание, что 2/3 операций (n=70), выполненных пациентам с большими и гигантскими хроническими язвами, производились по поводу рецидива кровотечения и неэффективности первичного эндоскопического гемостаза. При этом у 70% этих пациентов риск рецидива и неблагоприятного исхода по шкале Rockall при поступлении оказался крайне высоким.

Необходимо отметить, что 20 (22,2%) больных были прооперированы после эффективного эндоскопического гемостаза. Пациентам данной

группы выполнялось оперативное вмешательство вне рецидива кровотечения, больные не имели гемодинамических нарушений, перед операцией была компенсирована постгеморрагическая анемия.

По объему операций пациенты распределились следующим образом: 6 (30%) больным была выполнена резекция желудка и остальным 14 (70%) пациентам – поддиафрагмальная стволовая ваготомия с дренирующей желудок операцией. Осложнений и неблагоприятных исходов не было.

50 (35,7%) пациентам проводилась консервативная терапия, стоит отметить, что данные больные имели тяжелые системные заболевания IV-V степени и высокий риск радикального хирургического вмешательства. Показатель общей летальности у них составил 14 (28%) наблюдений, что в 3 раза превышал таковой у больных, не входящих в данную категорию (28 и 8,6% соответственно). У 45,3% пациентов данной группы при поступлении отмечалась кровопотеря тяжелой степени. В 8 случаях (16%) отмечен рецидив кровотечения, произведен повторный эндоскопический гемостаз. Однако у всех этих пациентов наступил повторный рецидив ЖКК, по поводу чего были выполнены традиционные вмешательства. По локализации язвенного дефекта пациенты с рецидивом кровотечения распределились следующим образом: у 3 пациентов – по малой кривизне желудка, у 1 – на передней стенке луковицы ДПК. В 3 наблюдениях при рецидиве кровотечения после ТАЭ выполнены гастротомия, прошивание язвы. Ваготомия с дренирующей желудок операцией выполнена 1 пациенту с рецидивом кровотечения из язвы ДПК. Объем оперативного вмешательства был обусловлен тяжестью состояния пациентов. Летальный исход отмечен в 1 наблюдении из 4 оперированных пациентов с рецидивом после ТАЭ. Пациенту выполнялась паллиативная операция в объеме гастротомии с прошиванием язвы. Причиной летального исхода послужила полиорганная недостаточность. В остальных 4 наблюдениях рецидив кровотечения развился у пациентов, которым проводилась консервативная терапия. В 2 наблюдениях у пациентов с локализацией язвенного дефекта в антральном отделе желудка выполнялся эндоскопический гемостаз. В остальных 2 наблюдениях пациентам с локализацией язвенного дефекта по задней стенке луковицы ДПК повторный эндоскопический гемостаз был неэффективным, в связи с чем пациенты были прооперированы: выполнялись дуоденотомия, прошивание язвы. Выбор объема оперативного вмешательства был обусловлен тяжестью состояния пациентов. Среди пациентов, которым проводилась консервативная терапия, в 4 (20%) случа-

ях был рецидив кровотечения. В 2 наблюдениях у больных с локализацией язвенного дефекта в антральном отделе желудка выполнялся эндоскопический гемостаз. В остальных 2 наблюдениях пациентам с локализацией язвенного дефекта по задней стенке луковицы ДПК повторный эндоскопический гемостаз был неэффективным, в связи с чем пациенты были прооперированы: выполнялись дуоденотомия, прошивание язвы. Выбор объема оперативного вмешательства был обусловлен тяжестью состояния пациентов. Летальные исходы были в 7 (35%) случаях. Высокая общая летальность среди пациентов объясняется наличием у них тяжелых конкурирующих заболеваний, повлиявших на неблагоприятный исход в большей степени, чем кровопотеря.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно отметить, что среди больных с ЯГДК наиболее сложную для определения тактики лечения группу составляют пациенты с большими и гигантскими гастродуоденальными язвами, особенно с локализацией их в ДПК. Они характеризуются наибольшими показателями общей и послеоперационной летальности, которые достигают максимальных значений у больных «группы риска операции». В 45% наблюдений у пациентов этой группы тяжесть кровопотери составила >30% ОЦК, в 16% наблюдений был рецидив кровотечения после первичной лечебной эндоскопии, при поступлении риск рецидива кровотечения в 57% был высоким (6-8 баллов по шкале Rockall). В связи с чем необходимо при поступлении пациента с ЯГДК в первую очередь проводить стратификацию по тяжести сопутствующей патологии, оценку риска рецидива кровотечения и неблагоприятного исхода с применением балльных систем и шкал [4]. Это позволит определить дальнейшую маршрутизацию пациента и выбрать тактику лечения. В настоящее время эндоскопический гемостаз является «золотым стандартом» в лечении пациентов с ЯГДК. Тем не менее стоит отметить, что при больших размерах язвенного дефекта и при дуоденальной локализации источника геморрагии полноценный эндоскопический гемостаз не всегда возможен.

Данные нашего исследования показывают достаточно хорошие результаты применения ТАЭ у такой категории больных. По нашему мнению, применение ТАЭ возможно в качестве альтернативы паллиативной операции либо как один из этапов гемостаза перед выполнением радикального оперативного вмешательства. Таким образом, несмотря на изменившуюся парадигму оказания помощи пациентам с ЯГДК в сторону консервативной терапии по данным литературы, согласно полученным нами дан-

ным, в группе пациентов с большими и гигантскими язвами эффективность эндоскопического гемостаза снижается за счет размеров язвенного дефекта, коморбидного фона. Об этом свидетельствует высокая доля пациентов с рецидивом кровотечения после эндоскопического гемостаза. Следовательно, для данной группы пациентов необходимо придерживаться определенных алгоритмов, которые основываются на оценке рисков рецидива кровотечения и индивидуального подхода к выбору тактики лечения на основании тяжести состояния пациента, с соблюдением принципа: лечить не болезнь, а больного.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, где показатель летальности после ТАЭ составляет от 3% до 29% и 14-39,4% после оперативного лечения. Частота рецидива кровотечения составляет при ТАЭ 9-46,6% и 12,5-20% после оперативного лечения [5-8]. По данным национального аудита экстренной лапаротомии Великобритании (NELA) от 2018-2020 г. показатель послеоперационной летальности в группе больных с ЯГДК составлял: в 2017 г. – 17,8%, в 2018 г. – 22,9%, в 2019 г. – 20,3% [9].

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Настоящее исследование проводилось в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и этическими принципами Хельсинкской декларации.

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

Демко А.Е. – проведение исследования, анализ данных, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; Вербицкий В.Г. – определение концепции, проведение исследования, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; Парфёнов А.О. – проведение исследования, анализ данных, написание черновика; Лыонг Ш.Т. – написание черновика, редактирование рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревিশвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И. *Хирургическая помощь в Российской Федерации*. Москва, 2023. 186 с. [Revishvili A.Sh., Olovyannyy V.E., Sazhin V.P., Kuznetsov A.V., Shelina N.V., Ovechkin A.I. *Surgical care in the Russian Federation*. Moscow, 2023. 186 p. (in Russ.)]. EDN: DTZCQK
2. Tarasconi A., Baiocchi G.L., Pattonieri V., Perrone G., Abongwa H.K., Molfino S., Portolani N., Sartelli M., et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:3. DOI: 10.1186/s13017-019-0223-8.
3. Российское общество хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Клинические рекомендации. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. 2014. [Russian Society of Surgeons, Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States. Clinical guidelines. *Clinical guidelines for the management of bleeding from esophageal and gastric varices*. 2014. (in Russ.)].
4. Мануковский В.А., Демко А.Е., Вербицкий В.Г. *Острые хирургические заболевания органов брюшной полости: Протоколы диагностики и лечения*. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2023. 50 с. [Manukovskiy V.A., Demko A.E., Verbitskiy V.G. *Acute surgical diseases of the abdominal cavity: Diagnostic and treatment protocols*. Saint-Petersburg: Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 2023. 50 p. (in Russ.)].
5. Переходов С.Н., Карпун Н.А., Сницарь А.В., Зелен Д.А., Варфаломеев С.И., Мартынцов А.А., Матков И.В., Панкратов А.А. Опыт применения эндоваскулярной эмболизации для профилактики рецидива кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(1):30-38. [Perekhodov S.N., Karpun N.A., Snitsar' A.V., Zelenin D.A., Varfalomeyev S.I., Martyntsov A.A., Matkov I.V., Pankratov A.A. Endovascular embolization for prevention of recurrent bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(1):30-38 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202301130. EDN: HFBJIU.
6. Chevallier P., Bretagnol F., Monnier-Cholley L. Emergency embolization for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results and predictive factors of early rebleeding. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2020;101(6):377-383.
7. Yu Q., Liu C., Collura B., Navuluri R., Patel M., Yu Z., Ahmed O. Prophylactic transcatheter arterial embolization for high-risk ulcers following endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):29. DOI: 10.1186/s13017-021-00371-2.
8. Laursen S.B., Oakland K., Laine L., Bieber V., Marmo R., Redondo-Cerezo E., Dalton H.R., Ngu J., et al. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut*. 2021;70(4):707-716. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320002.
9. *Seventh Patient Report of the National Emergency Laparotomy Audit December 2019 to November 2020*. URL: <https://www.nela.org.uk/Seventh-Patient-Report>.

Поступила в редакцию 06.09.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Демко А.Е., Вербицкий В.Г., Парфёнов А.О., Лыонг Ш.Т. Анализ результатов лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями из больших и гигантских язв в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):4-11. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/01. EDN: BAAVYP.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING FROM LARGE AND GIANT ULCERS AT THE SAINT-PETERSBURG I.I. DZHANELIDZE RESEARCH INSTITUTE OF EMERGENCY MEDICINE

© Demko A.E.^{1,2}, Verbitskiy V.G.^{1,2}, Parfenov A.O.^{1,2}, Lyong Sh.T.²

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (I.I. Dzhanelidze RIEM)

3, lit. A, Budapest Str., St. Petersburg, 192242, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy (S.M. Kirov MMA)

6J, Ac. Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Objective – to analyze the results of treatment for patients with ulcerative gastroduodenal bleeding (UGDB) from large and giant chronic ulcers to clarify the tactics of surgical treatment of this category of patients.

Materials and methods. A study was conducted on the treatment results of 140 patients with UGDB out of 518 patients who were inpatient treatment at the Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine in 2018-2021. The main objectives of the examination of patients with UGDB were: clinical assessment of the patient's condition, identification of the source of bleeding, determination of the severity of blood loss and the risk of recurrence. The risk stratification of recurrent bleeding and adverse outcome was assessed according to the T.A. Rockall scale (1996). The study included elderly patients (average age was 66.8±7.3 years) with high comorbidity (Charlson2 comorbidity index 6.8±2.3) and blood loss of more than 30% of the circulating blood volume.

Results. The overall mortality rate in the study group (n-140) was 15.1%. Among patients with severe and extremely severe blood loss, it was significantly higher - 20.8%. Recurrence of bleeding after TAE was noted in 13.3% of cases, after surgical treatment in 3.3% of cases and in 20% of cases in patients undergoing conservative therapy.

Conclusion. Despite the changed paradigm of care for patients with UGDB towards conservative therapy, according to the literature, according to the data obtained, we came to the conclusion that in the group of patients with large and giant ulcers, the effectiveness of endoscopic hemostasis is reduced due to the size of the ulcerative defect and the comorbid background. This is evidenced by the high proportion of patients with recurrent bleeding after endoscopic hemostasis. Therefore, for this group of patients, it is necessary to adhere to certain algorithms that are based on assessing the risks of recurrent bleeding and an individual approach to choosing treatment tactics based on the severity of the patient's condition, while respecting the principle: treat not the disease, but the patient.

Keywords: ulcerative gastroduodenal bleeding; transarterial embolization; Rockall scale; pyloroplasty; vagotomy; gastric resection.

Demko Andrey E. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Scientific Work, I.I. Dzhanelidze RIEM, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the 2nd Department (Surgery for Advanced Medical Training), S.M. Kirov MMA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5606-288X.

Verbitskiy Vladimir G. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the 2nd Department (Surgery for Advanced Medical Training), S.M. Kirov MMA, St. Petersburg, Russian Federation; Scientific Secretary, I.I. Dzhanelidze RIEM, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6969-7270. E-mail: verbitskiy1961@mail.ru

Parfenov Anton O. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Advanced Medical Surgery), S.M. Kirov MMA, St. Petersburg, Russian Federation; Surgeon, I.I. Dzhanelidze RIEM, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1192-4087. E-mail: parfenov_anton@mail.ru (the author responsible for the correspondence)

Luong Shon Tung – Adjunct of the 2nd Department (Advanced Medical Surgery), S.M. Kirov MMA, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: sontung48a@gmail.com

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

The present study was conducted in strict accordance with the International Standards of Good Clinical Practice (GCP) and the ethical principles of the Helsinki Declaration.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

AUTHORS CONTRIBUTION

Demko A.E. – conducting research, data analysis, writing a draft, revision and editing of the manuscript; Verbitskiy V.G. - defining the concept, conducting research, writing a draft, revision and editing of the manuscript; Parfenov A.O. – conducting research, data analysis, writing a draft; Lyong Sh.T. – writing a draft, editing the manuscript.

Received 06.09.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Demko A.E., Verbitskiy V.G., Parfenov A.O., Lyong Sh.T. Analysis of the results of treatment for patients with ulcerative gastroduodenal bleeding from large and giant ulcers at the Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. *Humans and their health*. 2026;29(1):4–11. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/01. EDN: BAAVYP.

СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИИ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ВИСТАР И ИХ КОРРЕКЦИЯ АНАЛОГОМ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

© Бобынцев Я.И.¹, Ворвуль А.О.¹, Гаврилюк Е.В.¹, Медведева О.А.¹, Бобынцев И.И.¹, Мухина А.Ю.¹, Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Научно-исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»)

Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

Цель – изучить стрессиндуцированные изменения популяции пристеночной микробиоты толстой кишки крыс Вистар и их коррекцию аналогом аденокортикотропного гормона АКГГ₆₋₉-ППП.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах Вистар (n=45) массой 280-300 г. Подопытные животные были разделены на 5 групп (в каждой n=9): 1 – контроль: нестрессированным крысам вводили физиологический раствор (ФР), 2 – ФР на фоне стресса, 3-5 – введение стрессированным крысам АКГГ₆₋₉-ППП в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг с 15-й по 28-й дни эксперимента. Для оценки состояния пристеночной микробиоты применяли метод Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова. Родовую/видовую принадлежность выделенных микроорганизмов определяли на масс-спектрометре Maldi Biotyper Microflex (Bruker, США). Оценивали относительное среднее и частоту встречаемости микроорганизмов.

Результаты. 28-дневный иммобилизационный стресс приводит к развитию качественных изменений в составе пристеночной микробиоты толстой кишки крыс в виде снижения относительного среднего и частоты встречаемости облигатных микроорганизмов (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E.coli* с нормальной ферментативной активностью, *Enterococcus* spp.) и повышения доли и частоты встречаемости условно-патогенных (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные), *S. aureus*, *Candida* spp.). Применение аналога меланокортинов АКГГ₆₋₉-ППП корригировало вышеуказанные стрессиндуцированные изменения микробиологического ландшафта толстой кишки.

Заключение. Таким образом, синтетический аналог меланокортинов АКГГ₆₋₉-ППП является перспективной молекулой для разработки патогенетически обоснованных подходов к коррекции стрессиндуцированных нарушений в организме.

Ключевые слова: хронический стресс; меланокортины; пристеночная микробиота.

Бобынцев Ярослав Игоревич – мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0002-1207-6208. E-mail: bobfocus@yandex.ru

Ворвуль Антон Олегович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, зав. лабораторией общей патофизиологии НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск, Россия. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Гаврилюк Евгения Викторовна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5904-2828. E-mail: gavrilukev@kursksmu.net

Медведева Ольга Анатольевна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, зав. лабораторией макробиологии и магнитобиологии НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск, Россия. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafrida@rambler.ru

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск, Россия. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Мухина Александра Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1254-9784. E-mail: 111ms@mail.ru

Андреева Людмила Александровна – зам. зав. лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, Россия. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, зав. лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, Россия. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

Регуляторные пептиды формируют единый континуум и благодаря своей полифункциональности играют важную роль в поддержании гомеостаза, в том числе при стрессе [1]. В результате адаптации организма к стрессу может нарушаться качественный и количественный состав кишечной микробиоты. Сопровождающие этот процесс воспаление и накопление бактериальных метаболитов способны усугублять текущее состояние, что может особенно выражено проявляться при хронизации стрессорного воздействия [2]. Перспективным подходом

к решению данной проблемы является патогенетически обоснованная коррекция стрессиндуцированных изменений в организме с помощью препаратов, способных влиять на все звенья оси «микробиота – кишечник – мозг». Меланокортиновый пептид His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКГГ₆₋₉-ППП) обладает как выраженным анксиолитическим и антидепрессивным действием, так и доказанной плеiotропностью эффектов [3, 4], что обусловило его выбор с целью нивелирования, вызванного хроническим стрессом дисбиоза.

Цель исследования – изучить стрессиндуцированные изменения популяции пристеночной микробиоты толстой кишки крыс Вистар и их коррекцию аналогом адренокортикотропного гормона АКТГ₆₋₉-ППП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на крысах-самцах Вистар (n=45) массой 280-300 г. Подопытные животные были разделены на 5 групп (в каждой n=9). В первой группе (контроль) нестрессированным крысам вводили физиологический раствор (ФР), во второй – ФР на фоне стресса, в остальных группах стрессированным крысам вводили растворенный в ФР АКТГ₆₋₉-ППП в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг за 15 минут до каждого стрессорного воздействия с 15-й по 28-й дни эксперимента. Пептид был синтезирован в лаборатории фармакологии регуляторных пептидов НИЦ «Курчатовский институт».

Хронический иммобилизационный стресс (ХИС) моделировали путем ограничения подвижности животных в положении на спине в прозрачных пластиковых вентилируемых пеналах на 2 ч. (с 11:00 до 13:00 ч.) в течение 28 дней.

Для оценки состояния пристеночной микробиоты применяли метод Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [5]. Родовую/видовую принадлежность выделенных микроорганизмов определяли на масс-спектрометре Maldi Biotyper Microflex (Bruker, США). Количественную оценку микробиоты проводили, рассчитывая десятичный логарифм количества колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма на грамм аутоптата толстой кишки (lgКОЕ/г). Для оценки популяции пристеночной микробиоты толстой кишки проводили расчет качественных показателей: частоты встречаемости (доля крыс, у которых идентифицирован соответствующий представитель микробиоты) и относительного среднего (доля идентифицированного представителя микробиоты в структуре микробиоценоза).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и языка программирования R v.4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC; США; <https://www.rstudio.com>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка качественного состава пристеночной микробиоты толстой кишки показала, что наиболее часто встречающимися микроорганизмами толстой кишки у крыс из группы контроля стали облигатные *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E.coli* с нормальной ферментативной активностью, встречающиеся в 100% случаев, а также облигатные *Enterococcus* spp. и условно-патогенные *Candida* spp. в 88,9% и 66,7% соответственно (табл. 1). *E.coli* со сниженной ферментативной активностью и условно-патогенные *Enterobacter* spp. идентифицированы у 55,6% животных. Остальные исследуемые нами микроорганизмы встречались менее чем в половине случаев. Удельный вес в общей популяции микроорганизмов составил у *Lactobacillus* spp 25,55%, у *Bifidobacterium* spp. 28,36%, у *E.coli* с нормальной и со сниженной ферментативной активностью 14,96% и 5,52% соответственно, у *Enterococcus* spp. – 6,09% (рис. 1). Суммарная их доля в группе контроля составила 80,4%, в то время как на фоне воздействия 28-дневного стресса в условиях иммобилизации снизила долю вышеуказанных представителей нормоценоза толстой кишки до 52,4% от общего числа микроорганизмов. Внутривентриальное введение пептида приводило к восстановлению удельного веса представителей нормальной микрофлоры с увеличением дозы препарата, от 58,14% при дозировке пептида 5 мкг/г, 67,6% – при 50 мкг/г, достигнув 67,29% от общей популяции при максимальной исследуемой нами дозировке 500 мкг/г.

Три группы вышеперечисленных наиболее часто встречающихся микроорганизмов по-прежнему постоянно обнаруживались у каждого животного и в группах стрессированных животных, получавших как физиологический раствор, так и пептид. Исключение составили *E. coli* с нормальной ферментативной активностью при введении пептида в дозе 5 мкг/кг на фоне стресса, когда частота встречаемости снизилась с абсолютной до 88,9%. В свою очередь, *E.coli* со сниженной ферментативной активностью встречались в данной группе в 100%.

Установленные в данном исследовании изменения популяции микроорганизмов, колонизирующих поверхность слизистой оболочки толстой кишки крыс Вистар, могут быть связаны с изменением морфофункционального состояния ее стенки [6], которые могут привести к изменению ее адгезивных свойств для облигатных микроорганизмов. Изменение их популяции могло сопровождаться снижением содержания метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), препятствующих росту условно-патогенной микрофлоры [7],

Таблица 1

Table 1

Частота встречаемости микроорганизмов пристеночной микробиоты толстой кишки крыс

Frequency of occurrence of microorganisms of the mucosa-associated microbiota of the rats' colon

Микроорганизм Microorganism	Группа Group				
	Контроль Control	Стресс Stress			
		ФР Saline	АКТГ ₆₋₉ -ППП ACTH ₆₋₉ -PGP		
			5 мкг/кг 5 µg/kg	50 мкг/кг 50 µg/kg	500 мкг/кг 500 µg/kg
<i>Lactobacillus</i> spp.	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью / with normal enzyme activity	100.0%	100.0%	88.9%	100.0%	100.0%
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью / with low enzyme activity	55.6%	88.9%	100.0%	88.9%	77.8%
<i>Enterobacter</i> spp.	55.6%	66.7%	77.8%	66.7%	33.3%
<i>Proteus</i> spp.	22.2%	66.7%	55.6%	44.4%	33.3%
<i>Klebsiella</i> spp.	44.4%	77.8%	77.8%	77.8%	88.9%
<i>Morganella</i> spp.	33.3%	77.8%	66.7%	33.3%	33.3%
<i>Enterococcus</i> spp.	88.9%	55.6%	88.9%	77.8%	77.8%
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные / coagulase-negative)	44.4%	77.8%	66.7%	55.6%	88.9%
<i>S. aureus</i>	0.0%	66.7%	33.3%	11.1%	22.2%
<i>Candida</i> spp.	66.7%	88.9%	88.9%	55.6%	77.8%

что нашло отражение в полученных в данном исследовании результатах. Известно, что КЦЖК влияют как на сам состав микробиоты, так и на состояние слизистой кишечника (защита энтероцитов от окислительного стресса) [8], поэтому можно предположить, что развившийся дисбиоз может усиливать воспалительные изменения в стенке кишки, приводя к еще более выраженным изменениям микробной популяции. Таким образом, на фоне хронического стресса может формироваться порочный круг: стресс > воспаление в стенке кишечника > изменение адгезивных свойств > дисбиоз > снижение КЦЖК > повреждение энтероцитов > воспаление в стенке кишечника.

Установлено, что пептид корректировал стрессиндуцированные изменения микробиоты, однако во всех дозах ее состав не достигал уровня контрольной группы. Стресс-корректирующие эффекты пептида АКТГ₆₋₉-ППП на состояние мукозальной микрофлоры могли реализовываться как через центральные, так и через периферические механизмы. Центральное действие пептида заключается в его стресс-лимитирующем эффекте вследствие способности АКТГ₆₋₉-ППП проходить через гематоэнцефалический барьер и взаимодействовать с MC3R и MC4R головного мозга [9, 10]. Реализация периферических эффектов пептида может происходить через его взаимодействие с меланокортиновыми рецепторами кишечника (MC3R и MC4R) [9]. Также следует отметить, что кишечная микробиота находится в тесном контакте с иммунной системой, поэтому выявленные эффекты пептида могут реализовываться и за счет его иммуномодулирующих свойств [11], а также через MC1R и MC4R на макрофагах [12, 13].

Таким образом, 28-дневный иммобилизационный стресс приводит к развитию качественных изменений в составе пристеночной микробиоты толстой кишки крыс в виде снижения относительного среднего и частоты встречаемости облигатных микроорганизмов (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli* с нормальной ферментативной активностью, *Enterococcus* spp.) и повышения доли и частоты встречаемости условно-патогенных (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные), *S. aureus*, *Candida* spp.). Применение аналога меланокортинов АКТГ₆₋₉-ППП корректировало вышеуказанные стрессиндуцированные изменения микробиологического ландшафта толстой кишки.

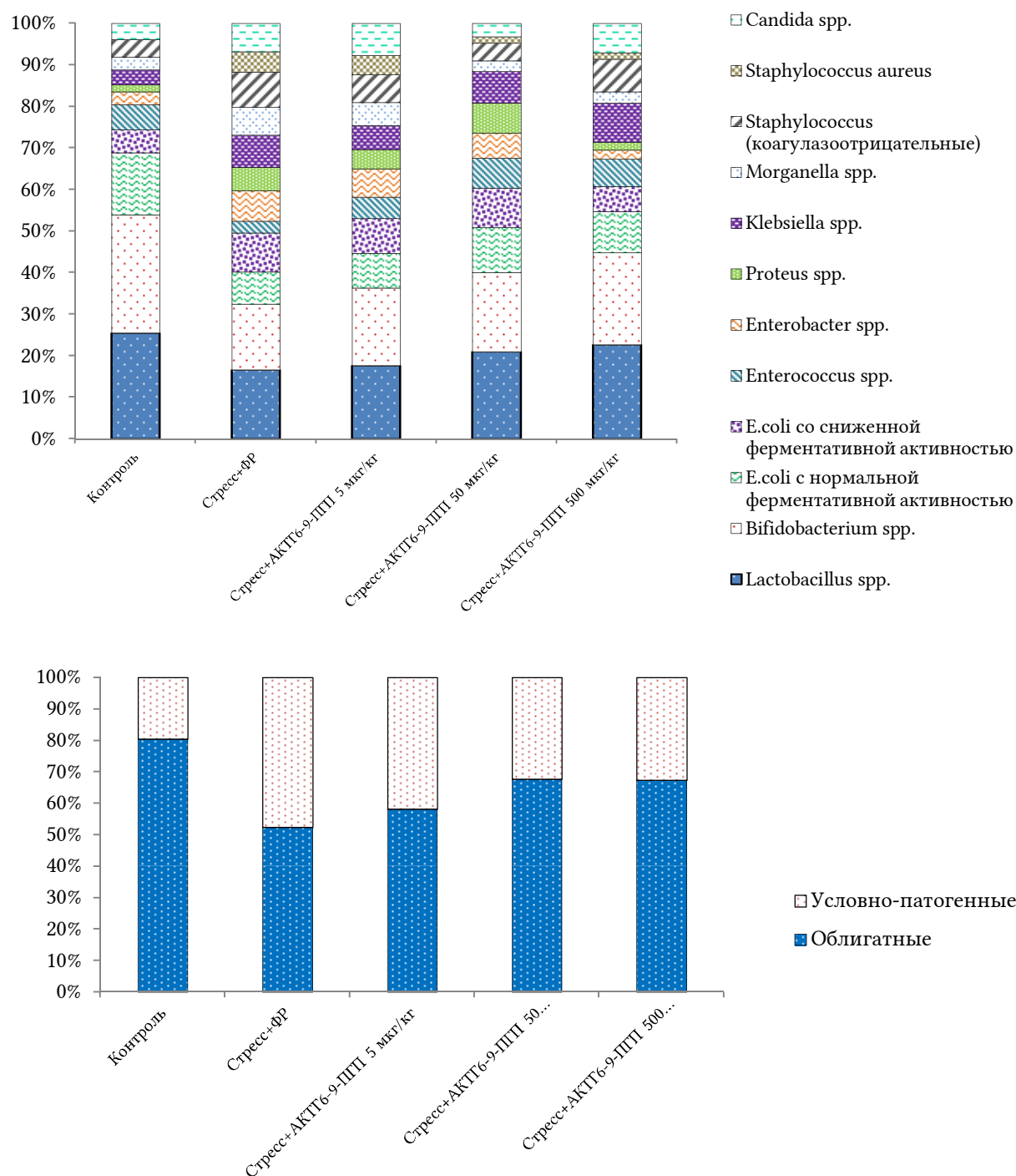


Рис. 1. Доля идентифицированных микроорганизмов пристеночной микробиоты толстой кишки крыс.

Fig. 1. Proportion of identified microorganisms of the mucosa-associated microbiota of the rats colon.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперименты выполнены в соответствии с принципами ARRIVE и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, одобрено Региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 16.11.2020).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств внутривузовского гранта ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (договор возмездного оказания услуг № 115 от 29.12.2025).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Бобынцев Я.И. – сбор, обработка, анализ и интерпретация данных; Ворвуль А.О. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Гаврилюк Е.В. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Медведева О.А. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Мухина А.Ю. – сбор, обработка, анализ и интерпретация данных; Андреева Л.А. – разработка концепции и дизайна; Мясоедов Н.Ф. – разработка концепции и дизайна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Koroleva S.V., Nikolaeva A.A., Ashmarin I.P. Types of bioinformatic programs in the continuum of regulatory peptides and non-peptide mediators. Traits of interaction of dopamine and serotonin systems. *Neurochemical Journal*. 2012;6(2):132-143. DOI: 10.1134/S1819712412020031. EDN: PDQJDX.
- Kelly J.R., Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G., Hyland N.P. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392. DOI: 10.3389/fncel.2015.00392.
- Dolotov O.V., Yatsenko K.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Grivennikov I.A. Peptide ACTH(6-9)-PGP Attenuates the Consequences of Chronic Unpredictable Stress in Male Rats. *Neurochemical Journal*. 2025;19(4):710–716. DOI: 10.1134/S1819712425700758. EDN: AWTLLG.
- Lyapina L.A., Grigorjeva M.E., Shubina T.A., Obergan T.Y., Myasoedov N.F. Regulation of Primary Hemostasis by Peptides with Neuroprotective Effect. *Neurochemical Journal*. 2025;19(4):537–548. DOI: 10.1134/S181971242570059X. EDN: GKDNSO.
- Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2002;(4):72–88. [Yefimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov V.M. Modern methods for assessing qualitative and quantitative indicators of intestinal and vaginal microflora. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunologii*. 2002;(4):72–88]. EDN: MPKMLJ.
- Bobyntsev Y.I., Gavriluk E.V., Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Mishina E.S. Effects of ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro Peptide on the Morphofunctional State of the Colon Wall under Conditions of Prolonged Stress. *Bull Exp Biol Med*. 2025;180(2):272-276. DOI: 10.1007/s10517-026-06619-8.
- Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н., Андрющенко С.В. Метаболический профиль бифидофлоры при различных микроэкологических состояниях биотопа толстого кишечника человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017;94(1):3-11 [Bukharin O.V., Ivanova E.V., Perunova N.B., Chainikova I.N., Andryuschenko S.V. Metabolic profile of bifidoflora under different microecological conditions of the colon biotope in human. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2017;94(1):3-11 (in Russ.)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-1-3-11. EDN: YRUMKP.
- Carbone E.A., D'Amato P., Vicchio G., De Fazio P., Segura-Garcia C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *Eur Psychiatry*. 2020;64(1):e2. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.109.
- Clark A.J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D., Chan L. ACTH Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:101. DOI: 10.3389/fendo.2016.00101.
- Shevchenko K.V., Nagaev I.Y., Babakov V.N., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Radilov A.S., Myasoedov N.F. Proteolysis of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in the blood and brain of rats in vivo. *Dokl Biochem Biophys*. 2015;464:301-304. DOI: 10.1134/S1607672915050087.
- Бобынцев Я.И., Гаврилюк Е.В., Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Азарова Ю.Э. Влияние N-концевого аналога адренокортикотропного гормона на уровни цитокинов в сыворотке крови крыс в условиях хронического стресса. *Иммунология*. 2025;46(5):620–627 [Bobyntsev Ya.I., Gavriluk E.V., Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Azarova Yu.E. Effects of N-terminus ACTH analogue on cytokines levels in rats blood serum in chronic stress. *Immunologiya*. 2025;46(5):620–627]. DOI: 10.33029/0206-4952-2025-46-5-620-627. EDN: DXGMWC.
- Patel H.B., Montero-Melendez T., Greco K.V., Perretti M. Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. *Front Immunol*. 2011;2:41. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00041.
- Catania A., Lonati C., Sordi A., Carlin A., Leonardi P., Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1840-1853. DOI: 10.1100/tsw.2010.173.

Поступила в редакцию 30.09.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Бобынцев Я.И., Ворвуль А.О., Гаврилюк Е.В., Медведева О.А., Бобынцев И.И., Мухина А.Ю. Стрессиндуцированные изменения популяции пристеночной микробиоты толстой кишки крыс Вистар и их коррекция аналогом адренокортикотропного гормона. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):12–17. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/02. EDN: DCWAOA.

STRESS-INDUCED CHANGES IN THE POPULATION OF THE MUCOSA-ASSOCIATED MICROBIOTA OF THE COLON OF WISTAR RATS AND THEIR CORRECTION WITH AN ANALOGUE OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE

© Bobyntsev Ya.I.¹, Vorvul A.O.¹, Gavriluk E.V.¹, Medvedeva O.A.¹, Bobyntsev I.I.¹, Mukhina A.Yu.¹, Andreeva L.A.², Myasoedov N.F.²

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² National Research Centr «Kurchatov Institute» (NRC «Kurchatov Institute»)

2, Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russian Federation

Objective – to study stress-induced changes in the population of the wall microbiome of the colon of wistar rats and their correction with an analog of the adrenocorticotrophic hormone ACTH₆₋₉-PGP.

Materials and methods. The experiments were performed on male Wistar rats (n = 45) weighing 280-300 g. The experimental animals were divided into 5 groups (n=9 in each): 1 – control: non-stressed rats were injected with saline solution, 2 – saline administration to stressed animals, 3-5 – administration of ACTH₆₋₉-PGP to stressed rats in doses of 5, 50 and 500 µg/kg from the 15th to the 28th day of the experiment. The method of L.I. Kafarskaya and V.M. Korshunov was used to assess the state of the wall microbiota. The genus/species of the isolated microorganisms was determined on a Maldi Biotyper Microflex mass spectrometer (Bruker, USA). The relative mean and frequency of occurrence of microorganisms were evaluated.

Results. 28-day restraint stress leads to the development of qualitative changes in the composition of the wall microbiota of the colon of rats in the form of a decrease in the relative average and frequency of occurrence of obligate microorganisms (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E.coli* with normal enzymatic activity, *Enterococcus* spp.) and an increase in the proportion and frequency of opportunistic pathogens (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (coagulase-negative), *S. aureus*, *Candida* spp.). The use of the melanocortin analog ACTH₆₋₉-PGP corrected the above-mentioned stress-induced changes in the microbiological landscape of the colon.

Conclusion. Thus, the synthetic analogue of melanocortins ACTH₆₋₉-PGP is a promising molecule for the development of pathogenetically based approaches to the correction of stress-induced disorders in the body.

Keywords: chronic stress; melanocortins; mucosa-associated microbiota.

Bobyntsev Yaroslav I. – Jr. Reseracher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-1207-6208. E-mail: bobfocus@yandex.ru

Vorvul Anton O. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Head Laboratory of General Pathophysiology of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (corresponding author)

Gavriluk Evgeniya V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5904-2828. E-mail: gavrilukev@kursksmu.net

Medvedeva Olga A. – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Head of Laboratory of Microbiology and Magnetobiology of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russia. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafri-da@rambler.ru

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

Mukhina Alexandra Yu. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Senior Researcher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1254-9784. E-mail: 111ms@mail.ru

Andreeva Lyudmila A. – Deputy Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Myasoedov Nikolay F. – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The experiments were performed in accordance with the principles of ARRIVE and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, approved by the Regional Ethics Committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 dated 11/16/2020).

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 sponsored by the intra-university grant from the FSBEI HE KSMU MOH Russia (contract for the provision of paid services No. 115 dated 12/29/2025).

AUTHORS CONTRIBUTION

Bobyntsev Ya.I. – collection, processing, analysis and interpretation of data; Vorvul A.O. – development of concept and design;

analysis and interpretation of data; justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Gavriluk E.V. – development of concept and design; analysis and interpretation data; justification of the manual or verification of critically important intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Medvedeva O.A. – development of the concept and design; analysis and interpretation of data; substantiation of the manuscript or verification of critically important intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Bobyntsev I.I. – development of the concept and design; analysis and interpretation of data; substantiation of the manuscript or verification of critically important intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Mukhina A.Yu. – data collection, processing, analysis and interpretation; Andreeva L.A. – concept and design development; Myasoedov N.F. – concept and design development.

Received 30.09.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Bobyntsev Ya.I., Vorvul A.O., Gavriluk E.V., Medvedeva O.A., Bobyntsev I.I., Mukhina A.Yu. Stress-induced changes in the population of the mucosa-associated microbiota of the colon of Wistar rats and their correction with an analogue of adrenocorticotrophic hormone. *Humans and their health*. 2026;29(1):12–17. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/02. EDN: DCWAO.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ Г. МАГАДАНА С РАЗНЫМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

© Карандашева В.О., Луговая Е.А.

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ «Арктика» ДВО РАН)

Россия, 685000, Магаданская область, г. Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24

Цель – установление взаимосвязей между содержанием макро- и микроэлементов и параметрами сердечно-сосудистой системы с разными типами саморегуляции кровообращения системы у лиц мужского пола г. Магадана.

Материалы и методы. Методом случайной выборки обследовано 57 подростков (средний возраст $16,2 \pm 0,75$ лет) студентов Магаданского политехнического техникума и на базе детско-юношеской спортивной школы г. Магадана в 2019 году. У подростков в сидячем положении в состоянии покоя измеряли показатели кардиогемодинамики с помощью метода объемной компрессионной осциллометрии. Для этого использовали комплекс аппаратно-программного оборудования для неинвазивного изучения центральной гемодинамики. Для оценки микроэлементного статуса организма использовали пробы волос с затылочной части головы. Было определено содержание 25 химических элементов.

Результаты. Установлено, что наибольшие значения таких функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, как САД, ДАД, УО, УИ, ОСВ, МСЛЖ, ПСС, характерны для лиц с сосудистым ТСК. Наименьшие значения характерны для лиц с сердечным ТСК. Подростки с сердечно-сосудистым ТСК по значению показателей занимают промежуточное положение. Исследование средних значений содержания макро- и микроэлементов в волосах подростков показало значимые различия таких эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов, как калий (К), натрий (Na), медь (Cu), хром (Cr), ванадий (V). Наибольшее содержание этих элементов отмечается в группе с сердечно-сосудистым ТСК, в то время как в группе с сосудистым ТСК их концентрация минимальна. Корреляционный анализ микроэлементного состава выявил у лиц с сосудистым типом ТСК 17 достоверных связей между показателями, у лиц с сердечно-сосудистым типом ТСК – 14 связей. В группе с сердечным типом ТСК значимые корреляционные зависимости не зафиксированы.

Заключение. По итогам проведенной работы были установлены значимые прямые и обратные корреляционные связи между содержанием макро-, микроэлементов и типами саморегуляции кровообращения у подростков г. Магадана. Общее число корреляционных связей свидетельствует о большой чувствительности сердечно-сосудистой системы сосудистого ТСК к дисбалансу макро- и микроэлементов, что свидетельствует о наиболее устойчивом функционировании сердечно-сосудистой системы у подростков с данным типом ТСК.

Ключевые слова: подростки; север; тип саморегуляции кровообращения; макро- и микроэлементы; волосы.

Карандашева Виктория Олеговна – мл. науч. сотрудник, НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан. ORCID iD: 0000-0001-5367-6600. E-mail: Karan-dasheva@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Луговая Елена Александровна – канд. биол. наук, доцент, директор, НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан. ORCID iD: 0000-0002-6583-4175. E-mail: elena_plant@mail.ru

Одним из основных критериев оценки здоровья и адаптивно-приспособительных реакций организма человека является функциональность сердечно-сосудистой системы [1]. Система кровообращения человека – это сложная и хорошо организованная система, которая обеспечивает движение крови по организму и поддерживает работу всех органов и тканей [2-4]. В этом контексте важную роль играют микро- и макроэлементы, необходимые для нормального функционирования организма в определенных количествах [5]. Они участвуют в различных биохимических процессах, касающихся как сердца, так и сосудов. В последнее время значительно увеличился интерес к исследованию влияния химических элементов на развитие различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые. Микро- и макроэлементы могут выступать в качестве биологических катализаторов, входя в состав ферментов и обеспечивая стабильность молекул белков. Однако, если их концентрация превы-

шает допустимые нормы, элементы могут накапливаться в организме, что приводит к нежелательным последствиям [6-7]. Таким образом, как дефицит, так и избыток элементов могут вызывать нарушения в работе организма. Учитывая сложный и многофакторный характер патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить, что существует связь между уровнем микроэлементов в организме и вероятностью их возникновения [8-9]. Большинство исследований подчеркивает потребность в изучении и установлении связи между микроэлементным составом и развитием сердечно-сосудистых патологий в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности от болезней сердечно-сосудистой системы [10-13].

Научные данные показывают, что микроэлементы могут выступать в качестве значимых факторов риска развития таких серьезных заболеваний, как: коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда [11-13]. Более того, различные

химические элементы могут быть использованы не только в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, но и при заболеваниях, тесно связанных с их осложнениями. Негативные факторы внешней среды оказывают существенное влияние на механизмы дизадаптации организма и развитие патологических процессов. Дисбаланс химических элементов в экосистеме, включая дефицит, избыток и токсическое воздействие, является критическим фактором в этиологии и патогенезе различных заболеваний. Проблема микроэлементозов широко распространена в России, особенно в индустриальных районах и зонах экологического бедствия. Некоторые территории, включая районы Европейского Севера, характеризуются неравномерным содержанием химических элементов в природной среде [14, 15]. Например, недостаток селена и магния, встречающийся в некоторых регионах России, ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти элементы играют жизненно важную роль в антиоксидантной защите клеток, что, в свою очередь, защищает сосудистую стенку от повреждений и воспалительных процессов. Кальций и магний играют ключевую роль в поддержании артериального давления, и их недостаток или дисбаланс могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию [15-17]. Калий, например, способствует регуляции сердечного ритма, предотвращая аритмии, тогда как магний отвечает за расслабление мышц, включая сердечную, улучшая кровообращение. Железо, являющееся основным компонентом гемоглобина, критически важно для осуществления кислородного обмена, а цинк и медь вовлечены в антиоксидантные процессы, защищая сердечно-сосудистую систему от окислительного стресса. Медь является одним из важнейших микроэлементов, необходимых для нормального функционирования организма человека. Она широко распространена в природе и является кофактором для более 30 различных ферментов. Особенно важно отметить, что недостаток меди является актуальной проблемой для жителей многих регионов России, включая Крайний Север. При нарушении баланса меди в организме возникают различные заболевания, такие как анемия, артрит, диабет и др. Недостаток меди может привести к систолической и диастолической дисфункции, а также к гистопатологическим изменениям. Уровень меди в крови напрямую связан с частотой сердечных сокращений. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация меди в крови выше при более тяжелом течении болезни [18]. Исследования показывают связь между уровнем артериального давления и концентрацией меди и магния, а также их соот-

ношением в организме. При более высоком систолическом давлении отмечается снижение уровня меди. Восполнение недостатка меди в питании может способствовать улучшению состояния сердечной недостаточности при кардиомиопатии [15, 17, 19, 20].

Таким образом, своевременное поступление этих микроэлементов в организм через сбалансированное питание способствует поддержанию здоровья сердца и сосудов, предупреждая развитие различных заболеваний, таких как гипертония и атеросклероз. Это подчеркивает необходимость регулярного контроля за уровнем микроэлементов в рационе для улучшения качества жизни. Научные исследования демонстрируют, что оптимизация уровня микроэлементов может служить не только профилактической мерой, но и дополнением к основным методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Введение в рацион питания продуктов, богатых необходимыми элементами, а также использование биодобавок с учетом индивидуальных особенностей организма могут оказать позитивное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы [21, 22].

Необходимо также акцентировать внимание на важности экологического мониторинга. Учитывая негативное влияние загрязнения окружающей среды на баланс микроэлементов, создание программ по контролю за качеством воздуха и воды может способствовать улучшению здоровья населения и снижению заболеваемости. Таким образом, комплексный подход к исследованию и коррекции микроэлементного состава организма станет залогом успешной борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В связи с этим целью и задачей настоящей работы явилось установление взаимосвязей между содержанием макро- и микроэлементов и параметрами сердечно-сосудистой системы с разными типами саморегуляции кровообращения системы у лиц мужского пола г. Магадана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одномоментное исследование состояния кардиогемодинамики и микроэлементного статуса проведено у практически здоровых лиц мужского пола – студентов Магаданского политехнического техникума и на базе детско-юношеской спортивной школы г. Магадана в 2019 году. Исследование проводилось в первой половине дня в помещении с благоприятными температурными условиями. В общей сложности было обследовано 57 юношей, средний возраст которых составил $16,2 \pm 0,75$ года.

В ходе исследования у подростков измеряли длину тела (ДТ, см) и массу тела (МТ, кг) с по-

мощью стандартных методов. Показатели работы сердечно-сосудистой системы определяли у подростков в состоянии покоя, когда они сидели. Для этого использовали метод объемной компрессионной осциллометрии с применением комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГосм «Глобус», г. Белгород). Уровни артериального давления у подростков оценивали с учетом пола, возраста и семи ростовых перцентильных категорий в соответствии с рекомендациями экспертов ВНОК и Ассоциации детских кардиологов РФ (2003 г.) [23]. В ходе исследования были зафиксированы прямые и расчетные показатели, характеризующие работу центральной и периферической гемодинамики. Среди них: систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) в миллиметрах ртутного столба; частота сердечных сокращений (ЧСС) в ударах в минуту; сердечный выброс (СВ) в литрах в минуту; ударный объем (УО) в миллилитрах; мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) в ваттах; расход энергии на перемещение одного литра сердечного выброса в минуту (РЭ) в ваттах; общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) в дин. с см⁻⁵; удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) в условных единицах; скорость пульсовой волны (СПВ) в сантиметрах в секунду; податливость сосудистой системы (ПСС) в миллилитрах на миллиметр ртутного столба; сердечный индекс (СИ) в литрах в минуту на квадратный метр; объемная скорость выброса (ОСВ) в миллилитрах в секунду; ударный индекс (УИ) в миллилитрах на квадратный метр; скорость кровотока линейная (СКЛИН) в сантиметрах в секунду; тип саморегуляции кровообращения (ТСК) в условных единицах. Индекс ТСК от 90 до 110 указывает на сердечно-сосудистый тип саморегуляции кровообращения. Если ТСК больше 110, это сосудистый тип, если меньше 90 – сердечный. На основе полученных данных был рассчитан вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формуле: $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \times 100$.

Для оценки микроэлементного статуса организма использовали пробы волос с затылочной части головы непосредственно от корня волос, которые состригали в нескольких местах. Волосы, как важный биологический субстрат, служат интегральным индикатором метаболических процессов и минерального обмена в организме человека. В этом контексте исследование микроэлементного состава волос представляет собой значимый дополнительный метод диагностики, позволяющий оценить состояние внутренней среды организма, а также выявить потенциальные воздействия внешней экологической обста-

новки. Анализ волос предоставляет ценную информацию о накоплении и распределении эссенциальных и токсичных микроэлементов, что способствует более глубокому пониманию патофизиологических процессов и экологических факторов, влияющих на здоровье человека [24-25]. Пробы волос помещали в бумажные конверты и сопровождали анкетой обследуемого лица с указанием всех индивидуальных данных. В волосах подростков определяли содержание 25 макро- и микроэлементов: алюминия (Al), мышьяка (As), бора (B), бериллия (Be), кальция (Ca), кадмия (Cd), кобальта (Co), хрома (Cr), меди (Cu), железа (Fe), ртути (Hg), йода (I), калия (K), лития (Li), магния (Mg), марганца (Mn), натрия (Na), никеля (Ni), фосфора (P), свинца (Pb), селена (Se), кремния (Si), олова (Sn), ванадия (V), цинка (Zn). Лабораторную часть исследования выполняли в ООО «Микронутриенты» (г. Москва) с использованием методов атомной эмиссионной спектроскопии (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии (МС-ИСП) с индуктивно связанной аргонной плазмой согласно МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией» на приборах Optima 2000 DV, ELAN 9000 (Perkin Elmer Corp., США), Agilent 8900 ICP-MS, с анализом и интерпретацией данных по «Методу доктора Скального®» (метод зарегистрирован в РАО, свидетельство № 2471 от 06 ноября 1997 г.).

Показатель степени адаптированности элементной системы организма к условиям окружающей среды (А) на фоне низко-нормального и высоко-нормального уровня сыровоточного тиреотропного гормона рассчитывали на основе значений коэффициентов корреляции, определенных с помощью ранговой корреляции Спирмена, с использованием формулы:

$$A = \frac{n \cdot \sum K_k}{N}$$

где А – степень адаптированности в усл. ед., n – количество корреляционных связей между элементами с коэффициентом корреляции 0,5 и более, $\sum K_k$ – сумма коэффициентов корреляции без учета знака, N – число микроэлементов, объединенных в плеяды [26].

Для статистической обработки данных, полученных в ходе исследования, были использованы специализированные программные инструменты. В частности, применялись стандартные функции Microsoft Excel 2007, а также пакет прикладных статистических программ StatSoft Statistica 6.0, который позволяет проводить комплексный анализ данных с высокой

степенью точности. В процессе обработки были вычислены ключевые статистические показатели, включая средние значения (M), стандартные ошибки ($\pm m$) и стандартные отклонения ($\pm \sigma$), что позволило получить объективную оценку исследуемых параметров. Для определения статистической значимости различий между выборками применялся t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Данный метод является классическим инструментом в статистическом анализе и позволяет оценить достоверность различий между средними значениями двух выборок при условии их нормального распределения. Это обеспечило высокую надежность и достоверность полученных результатов, что является критически важным для интерпретации данных и формирования выводов исследования. Статистически значимым принимали уровень различий при $p < 0,05$. Для определения тесноты связи (0,7-0,9) между изучаемыми признаками проводили вычисление коэффициента корреляции Пирсона (r). Степень значимости корреляции вычисляли по значению коэффициента Стьюдента $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тип саморегуляции кровообращения является одним из наиболее информативных интегральных показателей, объективно отражающих адаптационные возможности организма в ответ на различные неблагоприятные воздействия внутренней и внешней среды. В рамках нормальной физиологии существуют три основных типа саморегуляции кровообращения (ТСК): сердечный, сосудистый и сердечно-сосудистый. Эти типы позволяют количественно оценить уровень регуляторного напряжения сердечно-сосудистой системы (ССС), что является ключевым для диагностики и прогнозирования функциональных резервов организма.

В ходе исследования мы обнаружили значительные различия в антропометрических и гемодинамических показателях у подростков Магадана с разными типами саморегуляции кровообращения. Было установлено, что подростки с сосудистым типом саморегуляции кровообращения имеют наиболее высокие значения таких показателей сердечно-сосудистой системы, как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), объемная скорость кровотока (ОСВ), минутный сердечный выброс (МСЛЖ) и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС). Подростки с сердечным типом саморегуляции кровообращения имеют наиболее низкие значения этих показателей. Подростки с сердечно-сосудистым

типом саморегуляции кровообращения занимают промежуточное положение по значениям этих показателей. В то же время подростки с сердечным типом саморегуляции кровообращения имеют наиболее высокие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости пульсовой волны (СПВ) и вегетативного индекса Кердо (ВИК), а подростки с сосудистым типом саморегуляции — наиболее низкие значения этих показателей. Статистически значимые различия между подростками с разными типами саморегуляции кровообращения по исследуемым показателям представлены в таблице 1.

Были определены среднегрупповые показатели содержания макро- и микроэлементов в волосах подростков исследуемых групп с разными типами кровообращения. Анализ показал значимые различия таких эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов, как калий (K), натрий (Na), медь (Cu), хром (Cr), ванадий (V). Как видно из таблицы 2, наибольшая концентрация этих микроэлементов наблюдается у лиц с сердечно-сосудистым ТСК. Наименьшая концентрация характерна для лиц с сосудистым ТСК.

На рисунке 1 показано количество лиц в исследуемых группах, имеющих дефицит или избыток данных химических элементов в организме. В целом, нами выявлен дисбаланс, характерный для жителей Магаданской области [27, 28]. Пониженное содержание меди, калия и натрия обнаружено у подростков с сердечным ТСК. У лиц с сердечнососудистым и сосудистым типами ТСК наблюдается избыток рассматриваемых элементов.

Дефицит эссенциальных элементов в организме может быть обусловлен рядом причин. К причинам дефицита меди относят недоедание, различные диеты, анорексия, нарушения усвоения в ЖКТ, генетические заболевания, стрессовые ситуации, большие физические нагрузки. Избыток меди возможен при поступлении металла в организм из окружающей среды [29]. Калий, натрий и хлор являются электролитами в организме, обеспечивающие нервную проводимость, сокращение мышц, баланса жидкости, кислотно-щелочного баланса, и изменения этого баланса в ту или иную сторону приводят к дефициту или избытку электролитов. Известно, что избыток ванадия ингибирует образование холестерина, а также некоторых аминокислот и белков. Ванадий можно обнаружить в воде, воздухе, почве, песках, растениях и живых организмах. В производственной среде он проникает в организм человека в виде пыли или паров, главным образом через дыхательные пути. Возможно также его проникновение через кожу и слизистую оболочку глаз. Также не стоит забывать, что избытку или дефициту тех

Таблица 1

Table 1

Морфофункциональные показатели у юношей г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения (M±m)

Morphofunctional parameters in Magadan young men with different types of circulatory self-regulation (M ± m)

Показатели Indicators	Тип саморегуляции кровообращения Type of self-regulation of blood circulation			p<0,05
	Сердечно-сосудистый cardiovascular	сердечный cordial	сосудистый vascular	
	n=20	n=20	n=17	
ДТ, см DT, cm	169.67±2.77	165.75±2.13	177.50±1.67	1-2, 1-3, 2-3
МТ, кг MT, kg	59.89±2.41	54.86±2.12	76.50±1.64	1-2, 1-3, 2-3
САД, мм рт. ст. SBP, mm.Hg	114.67±3.02	105.77±2.01	111.5±2.99	1-2
ДАД, мм рт.ст. DBP, mm.Hg	67.78±2.48	59.27±1.13	64.50±2.40	1-2
ЧСС, уд/мин. HR, bpm	68.33±2.10	82.18±1.75	56.75±2.02	1-2, 1-3, 2-3
СВ, л/мин. SW, l/min	5.22±0.48	4.94±0.21	5.73±0.38	-
СИ, л/мин. кв. м SI, l/min sq.m	3.07±0.17	3.07±0.08	2.95±0.19	-
УО, мл UO, ml	77.67±4.99	60.95±2.75	101.75±5.23	1-2, 1-3, 2-3
УИ, мл/кв. м UI, ml/sq.m	45.89±3.51	37.93±1.19	52.75±4.74	1-2, 2-3
ОСВ, мл/с OSV, ml/s	265.56±15.14	221.57±8.63	331.5±10.56	1-2, 1-3, 2-3
МСЛЖ, Вт MLZH, W	2.80±0.29	2.22±0.12	3.43±0.37	2-3
РЭ, Вт RE, W	10.43±0.36	9.88±0.28	10.33±0.53	-
СКЛИН, см/с SKLIN, cm/s	36.67±1.27	39.14±0.72	36.25±2.32	-
СПВ, см/с SPV, cm/s	890.0±20.93	861.68±18.62	914.25±21.34	-
ПСС, мл/мм рт. ст. PSS, ml/mm.Hg	1.64±0.12	1.25±0.04	2.12±0.11	-
ОПСС, дин. *с*см ⁻⁵ OPSS, dyne *s*cm ⁻⁵	1309.0±52.26	1292.18±64.63	1092.25±63.37	1-3, 2-3
УПСС, усл.ед. UPSS, rel. un.	26.22±1.28	24.52±0.67	26,5±1.66	-
ВИК, усл.ед. VIK, rel. un.	0.39±1.92	27.14±1.50	-13.65±0.99	1-2, 1-3, 2-3

или иных элементов могут способствовать минералы или витамины – антагонисты. [30-31]. Анализ взаимосвязи между параметрами работы сердечно-сосудистой системы и различными моделями саморегуляции кровообращения с учетом содержания макро- и микроэлементов в волосах подростков показал следующие результаты (табл. 3). Для Си выявлена высокая достоверная обратная корреляционная связь между систолическим артериальным давлением у лиц с сердечно-сосудистым ТСК ($r=-0,77$) и диасто-

лическим артериальным давлением у лиц с сосудистым ТСК ($r=-0,93$). Функциональная значимость меди в регуляции АД заключается в ее способности влиять на синтез оксида азота и укрепление сосудистой системы [16-17]. Медь демонстрирует высокую корреляцию с параметрами сердечной (СВ, СИ, УО, УИ, ОСВ, МСЛЖ, РЭ) и сосудистой (СПВ, ПСС, ОПСС, УПСС) систем у подростков с сердечно-сосудистым типом системного кровообращения (ТСК).

Таблица 2

Table 2

Содержание химических элементов в волосах (мкг/г) подростков г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения ($M \pm m$)

The content of chemical elements in the hair (mcg/g) of Magadan adolescents with different types of circulatory self-regulation ($M \pm m$)

Элемент Element	Тип саморегуляции кровообращения Type of self-regulation of blood circulation			p<0,05
	Сердечно-сосудистый cardiovascular	сердечный cordial	сосудистый vascular	
	n = 20	n = 20	n = 17	
Калий (K)	586.68±82.07	282.51±54.10	93.18±29.83	1-2, 1-3, 2-3
Натрий (Na)	719.78±88.81	340.16±53.09	175.50±32.18	1-2, 1-3, 2-3
Медь (Cu)	22.70±3.24	21.16±1.01	9.91±0.62	1-3, 2-3
Хром (Cr)	0.38±0.02	0.36±0.01	0.33±0.01	1-3, 2-3
Ванадий (V)	0.13±0.01	0.12±0.01	0.09±0.01	1-3, 2-3

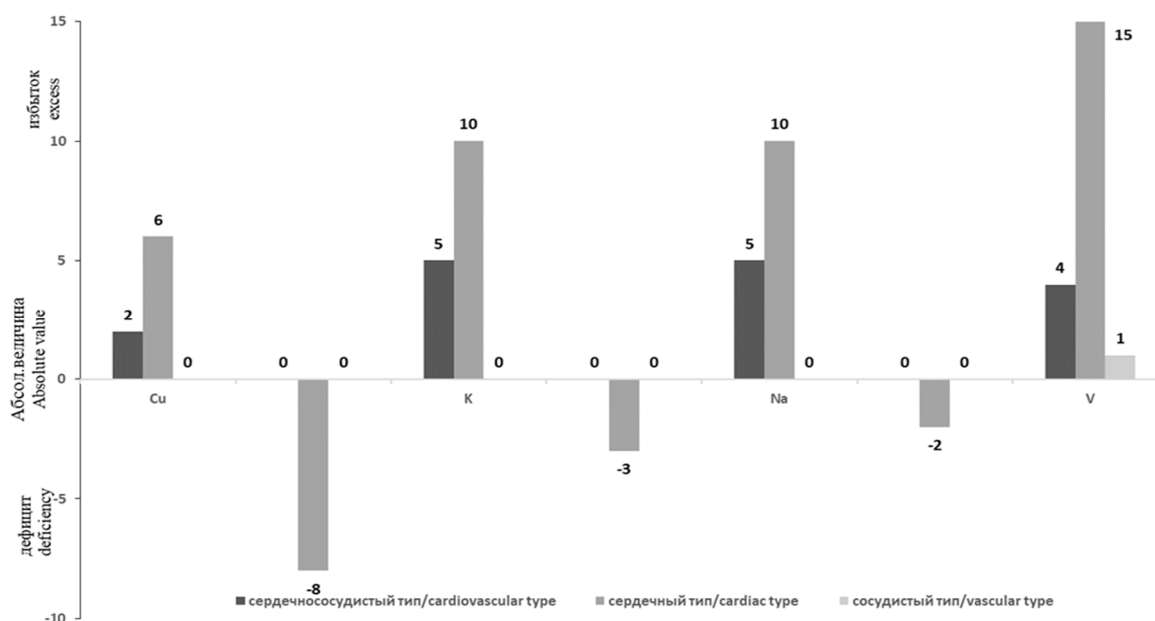


Рис. 1. Избыток и недостаток макро- и микроэлементов у подростков г. Магадана с разными типами саморегуляции кровообращения.

Fig. 1. Excess and lack of macro- and microelements in Magadan adolescents with different types of circulatory self-regulation.

Аналогичная корреляция отмечается у подростков с сосудистым ТСК в отношении показателей сосудистой системы (СКЛИН, ПСС).

Это может свидетельствовать о значительном влиянии меди на параметры сердечно-сосудистой деятельности, в частности на поддержание нормального функционирования сосудистой системы.

В рамках исследования было обнаружено значительное количество корреляционных связей между концентрациями калия и натрия в группе субъектов с сосудистым типом саморегуляции кровообращения. Данная закономерность свидетельствует о сложной и многогранной взаимосвязи электролитных компонентов и механизмов сосудистой регуляции, что имеет важное значение для понимания патофизиологических процессов и разработки эффективных терапевтических стратегий в кардиологии. Ис-

следования показывают, что высокий уровень K и Na в организме может влиять на сосудистый тип регуляции кровообращения, делая сосуды более эластичными, что способствует эффективной работе сердца и кровеносной системы [32].

Наличие тесных связей Cr с показателями сосудистой ТСК указывает на его способность влиять на сосудистый тонус и проходимость кровеносных сосудов, отсюда и регуляцию артериального давления [33]. Одно из основных значений V в организме связано с его способностью улучшать функционирование эндотелия сосудов, тем самым способствуя нормализации артериального давления, улучшает кровообращение и регулирует уровень глюкозы в крови, способен улучшать сосудистую реакцию на различные стрессы [34]. В нашем исследовании больше всего высоких связей ванадия обнару-

Таблица 3

Table 3

Корреляционные связи между показателями сердечно-сосудистой системы с разными типами саморегуляции кровообращения и содержанием макро- и микроэлементов в волосах у подростков г. Магадана

Correlations between cardiovascular parameters with different types of circulatory self-regulation and the content of macro- and micro-elements in the hair of adolescents in Magadan

Показатели Indicators	Cu	K	Na	Cr	V	Cu	K	Na	Cr	V	Cu	K	Na	Cr	V
	Сердечно-сосудистый тип cardiovascular type					сердечный тип cardiac type					сосудистый тип vascular type				
САД	-0.77	-0.34	-0.27	0.14	-0.21	0.05	-0.10	-0.13	0.16	0.06	0.32	0.53	0.22	-0.83	0.46
ДАД	-0.16	0.45	0.47	-0.48	0.40	-0.10	0.18	0.30	0.03	0.35	-0.93	-0.42	-0.08	0.46	-0.54
СВ	-0.96	-0.05	0.03	0.23	-0.05	-0.07	-0.13	-0.16	0.19	-0.16	-0.24	0.63	0.51	-0.55	0.47
СИ	-0.87	-0.34	-0.33	0.13	-0.26	-0.11	-0.17	-0.22	0.20	-0.07	-0.03	0.75	0.58	-0.55	0.63
УО	-0.90	-0.22	-0.16	0.49	-0.17	-0.02	-0.09	-0.17	0.23	-0.12	0.15	0.73	0.51	-0.63	0.64
УИ	-0.68	-0.47	-0.46	0.44	-0.36	-0.04	-0.12	-0.22	0.21	-0.01	0.32	0.77	0.51	-0.61	0.71
ОСВ	-0.91	-0.18	-0.14	0.47	-0.14	-0.06	-0.02	-0.11	0.29	-0.04	-0.05	0.79	0.66	-0.46	0.67
МСЛЖ	-0.94	-0.08	-0.02	0.29	-0.04	-0.06	-0.01	-0.08	0.25	-0.03	-0.46	0.52	0.49	-0.44	0.34
РЭ	-0.65	0.24	0.26	-0.20	0.31	-0.02	-0.04	-0.04	0.05	-0.04	-0.95	-0.28	-0.10	-0.12	-0.48
СКЛИН	-0.19	-0.80	-0.73	-0.05	-0.90	0.16	-0.04	-0.07	-0.02	0.07	0.77	0.53	0.17	-0.64	0.58
СПВ	-0.73	-0.15	-0.15	0.29	0.08	-0.05	-0.18	-0.31	0.24	-0.19	-0.05	0.13	-0.12	-0.94	0.01
ПСС	-0.90	0.18	0.24	0.60	0.18	-0.12	-0.10	-0.12	0.12	-0.18	-0.71	0.40	0.69	0.55	0.28
ОПСС	0.98	0.08	0.03	-0.44	0.04	0.07	0.20	0.29	-0.11	0.23	-0.45	-0.86	-0.61	0.47	-0.83
УПСС	0.71	0.50	0.51	-0.39	0.42	0.06	0.21	0.30	-0.11	0.08	-0.62	-0.85	-0.59	0.37	-0.87
ВИК	0.45	0.04	-0.06	-0.35	-0.06	-0.01	-0.14	-0.12	-0.04	-0.35	0.58	-0.52	-0.56	0.26	-0.33

жено у лиц именно с сосудистым ТСК, что свидетельствует о напряжении в работе сосудистой системы.

При расчете адаптационного потенциала на основе коэффициентов корреляции между изученными параметрами было установлено, что для группы с сердечно-сосудистым ТСК он составил 6,51 усл. ед., а для группы с сосудистым – 9,26 усл. ед., тогда как для сердечного типа он не установлен или равен 0 в связи с отсутствием сильных достоверных связей между параметрами. В работах разных авторов описано мнение, что чем больше связей образует система, тем она устойчивее [35-36]. При воздействии экстремальных факторов Севера и особенной биогеохимической обстановки в регионе сердечно-сосудистая система вынуждена привлекать для своей работы дополнительные ресурсы, в том числе биоэлементные.

Модификация регуляторных механизмов кровообращения, проявляющаяся в доминировании сосудистого компонента, является индикатором оптимизации физиологических процессов и повышения функциональных резервов организма. Данная адаптация свидетельствует о повышении эффективности сосудистой регуляции, что позволяет организму более эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды и обеспечивать адекватное кровоснабжение тканей в условиях повышенной метаболической активности [37]. У подростков с сердечно-сосудистым типом система саморегуляции кровообращения наиболее сба-

лансированная [38]. В настоящей работе нами подтверждаются выводы других коллег. Наиболее адаптивным типом сердечно-сосудистого кровообращения можно считать сосудистый тип с оптимальным использованием функциональных резервов организма.

В результате нашего исследования были установлены значимые прямые и обратные корреляционные связи между содержанием макро-, микроэлементов и типами саморегуляции кровообращения у подростков г. Магадана. Общее число корреляционных связей свидетельствует о большой чувствительности сердечно-сосудистой системы сосудистого ТСК к дисбалансу макро- и микроэлементов (17 связей), что свидетельствует о наиболее устойчивом функционировании ССС у подростков с данным типом ТСК. При сердечно-сосудистом ТСК обнаружено 14 связей, у лиц с сердечным ТСК корреляционных связей не обнаружено.

В целом, взаимосвязь между типами саморегуляции кровообращения и уровнем микроэлементов недостаточно изучена и является важным направлением исследований. Полученные результаты предоставляют ценную информацию для углубленного понимания патогенетических механизмов сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и гипертонию. Дальнейшие исследования, направленные на детальное изучение роли химических элементов в регуляции гемодинамики и функционировании сердечно-сосудистой системы, имеют первостепенное значение для разработки эффективных

стратегий профилактики и лечения. Анализ функциональной значимости химических элементов в контексте тканевых структур сердца (ТСК) открывает новые перспективы для оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества жизни пациентов. Интеграция данных о микроэлементах в комплексную схему лечения может существенно повысить его эффективность и способствовать достижению более благоприятных клинических исходов. Таким образом, углубленное исследование роли химических элементов в патогенезе и регуляции сердечно-сосудистой системы является ключевым аспектом современной медицины, направленным на совершенствование терапевтических стратегий и улучшение прогноза для пациентов с сосудистыми заболеваниями.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с соблюдением требований биомедицинской этики, что сопровождалось добровольно полученным письменным информированным согласием обследуемых лиц и согласием родителей несовершеннолетних детей согласно ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 г. и ФЗ № 152 «О персональных данных» от 27.07.2006 г., и одобрено Комиссией по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологических проблем Севера Дальневосточного» отделения Российской академии наук (протоколы № 003/013 от 28 февраля 2013 г. и 001/019 от 29 марта 2019 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «Северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Карандашева В.О. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста; Луговая Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гречкина Л.И. Оценка показателей гемодинамики как маркеров потенциального риска заболеваний сердечнососудистой системы у юношей с разным типом саморегуляции кровообращения.

Анализ риска здоровью. 2019;(1):118–124 [Grechkina L.I. Assessment of hemodynamics indicators as markers of potential risk of cardiovascular system diseases in young men with different types of blood circulation self-regulation. *Health Risk Analysis*. 2019;(1):118–124 (in Russ.)]. EDN: ZCHWUP. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.13.

2. Мельник С.Н., Мельник В.В. Особенности показателей сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(2):80-85 [Melnik S.N., Melnik V.V. The Features of the Indices of Cardiovascular System of Students with Different Types of Self-Regulation of Blood Circulation. *Health and Ecology Issues*. 2019;(2):80-85 (in Russ.)]. DOI: 10.51523/2708-6011.2019-16-2-15.
3. Киричук А.А. Взаимосвязи обмена эссенциальных микроэлементов и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у студентов-иностранцев. *Микроэлементы в медицине*. 2021;21(3):33–42 [Kirichuk A.A. Relationship between the exchange of essential microelements and the functional state of the cardiovascular system in foreign students. *Trace elements in medicine*. 2021;21(3):33–42 (in Russ.)]. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-3-33-42. EDN: QCSTJA.
4. Мельник С.Н., Белая Л.А. Влияние физической нагрузки на показатели сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):138-145 [Melnik S.N., Belaya L.A. Influence of physical exercise on cardiovascular parameters in students with different types of blood flow autoregulation. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):138-145 (in Russ.)]. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-18. EDN: OSSJVU.
5. Skalnaya M.G., Skalny A.V. *Essential trace elements in human health: a physician's view*. Tomsk. Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p. (in Russ.).
6. Donoiu I., Militaru C., Obleagă O., Hunter J.M., Neamțu J., Biță A., Scorei I.R., Rogoveanu O.C. Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors - A review. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:47–56. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.06.003.
7. Lima L.F. de, Barbosa F., Simoes M.V., Navarro A.M. Heart failure, micronutrient profile, and its connection with thyroid dysfunction and nutritional status. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):800–805. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.030.
8. Al-Fartusie F.S., Saja N.M. Essential trace elements and their vital roles in human body. *Indian J Adv Chem Sci*. 2017;5(3):127–136.
9. Akdas S., Turan B., Durak A., Aribal Ayral P., Yazihan N. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and inflammatory markers. *Biological Trace Element Research*. 2020;198(1):16–24. DOI: 10.1007/s12011-020-02046-6.
10. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Середа А.П., Ключников М.С., Рычков Е.Ю., Горский В.Е., Швед С.И. Корреляционный анализ показателей макро- и микроэлементного статуса юных спортсменов.

- Современные проблемы науки и образования. 2017;3:65–72 [Rylova N.V., Zholinsky A.V., Sereda A.P., Klyuchnikov M.S., Rychkov E.Y., Gorsky V.E., Shved S.I. Correlation Analysis of Macro- and Microelement Indicators of Young Athletes. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;3:65–72 (In Russ.)]. EDN: WIBKUG.
11. Ekpenyong C.E. Essential trace element and mineral deficiencies and cardiovascular diseases: facts and controversies. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2017;6(2):53–64. DOI: 10.11648/j.ijnfs.20170602.11.
12. Al-Taesh H., Çelekli A., Sucu M., Taysi S. Trace elements in patients with aortic valve sclerosis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2021;15:1753944720985985. DOI: 10.1177/1753944720985985.
13. Gać P., Czerwińska K., Macek P., Jaremków A., Mazur G., Pawlas K., Poręba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2021;82:103553. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103553.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Назаренко А.Г. Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(6):27–25 [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Kobalava Zh. D., Nazarenko A. G. Systematic analysis of the roles of microelements in the prevention and therapy of chronic heart insufficiency. *Cardiology*. 2019;59(6):27–25 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n683. EDN: PDXDFQ.
15. Намиот Е.Д., Морозова Г.Д., Цибулина А.А. Микроэлементы в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Микроэлементы в медицине*. 2023;24(2):36–47 [Namiot E.D., Morozova G.D., Tsubulina A.A. Microelements in therapy and prevention of cardiovascular diseases. *Microelements in medicine*. 2023;24(2):36–47 (in Russ.)]. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-2-36-47. EDN: DGKHMN.
16. Lee Y.K., Lyu E.S., Oh S.Y., Park H.R., Ro H.K., Heo Y.R., Hyun T., Choi M.K. Daily Copper and Manganese Intakes and Their Relation to Blood Pressure in Normotensive Adults. *Clin Nutr Res*. 2015;4(4):259–266. DOI: 10.7762/cnr.2015.4.4.259.
17. Skalny A.V., Korobeinikova T.V., Zaboroda N.N., Chang J.S., Chao J.C., Aschner M., Paoliello M.M.B., Burtseva T.I., et al. Interactive Effects of Obesity and Hypertension on Patterns of Hair Essential Trace Element and Mineral Content in Adult Women. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(10):4677–4687. DOI: 10.1007/s12011-023-03561-y.
18. Kitala K., Tanski D., Godlewski J., Krajewska-Włodarczyk M., Gromadziński L., Majewski M. Copper and Zinc Particles as Regulators of Cardiovascular System Function-A Review. *Nutrients*. 2023;15(13):3040. DOI: 10.3390/nu15133040.
19. Скальный А., Зайцева И., Тиньков А. Микроэлементы и спорт. Персонализированная коррекция элементного статуса спортсменов. Москва: Спорт, 2018. 42 с. [Skalny A., Zaitseva I., Tinkov A. Microelements and sport. Personalized correction of the elemental status of athletes. Moscow: Sport, 2018. 42 p. (in Russ.)].
20. Киричук А.А. Особенности элементного состава волос студентов, прибывших на учебу в московский мегаполис из различных регионов мира. *Микроэлементы в медицине*. 2020;2(1):14–21 [Kirichuk A.A. Features of the elemental composition of the hair of students who arrived to study in the Moscow metropolis from various regions of the world. *Trace elements in medicine*. 2020;2(1):14–21 (in Russ.)]. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-1-14-21. EDN: LVAMII.
21. Pucheu S., Coudray C., Tresallet N., Favier A., de Leiris J. Effect of dietary antioxidant trace element supply on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(10):2303–2314. DOI: 10.1016/s0022-2828(95)91839-6.
22. Alissa E.M., Bahijri S.M., Lamb D.J., Ferns G.A. The effects of coadministration of dietary copper and zinc supplements on atherosclerosis, antioxidant enzymes and indices of lipid peroxidation in the cholesterol-fed rabbit. *Int J Exp Pathol*. 2004;85(5):265–275. DOI: 10.1111/j.0959-9673.2004.00392. x.
23. Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А., Конь И.Я., Ледяев М.Я., Леонтьева И.В., Петеркова В.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации Ассоциации детских кардиологов России. *Педиатрия*. 2003;2-1:1-31 [Avtandilov A.G., Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Kon' I.Ya., Ledyayev M.Ya., Leont'yeva I.V., Peterkova V.A., Rozanov V.B., et al. Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension in children and adolescents. Recommendations of the Association of pediatric cardiologists of Russia. *Pediatrics*. 2003;2-1:1-31 (in Russ.)]. EDN: SSERXJ.
24. Радыш И.В., Скальный А.В. *Медицинская элементология: учебник*. Москва: РУДН, 2024. 86с. [Radysh I.V., Skalny A.V. *Medical Elementology: Textbook*. Moscow: RUDN Publ., 2024. 86 p. (In Russ.)].
25. Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р., Серeda А.П. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(2):84–88. [Troegubova N.A., Rylova N.V., Gilmudinov R.R., Sereda A.P. Features of the content of bioelements in saliva and hair of young athletes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(2):84–88 (in Russ.)]. EDN: VTLJFF.
26. Баевский Р.М., Максимов А.Л., Берсенева А.П. *Основы экологической валеологии человека*. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2001. 267 с. [Baevskiy R.M., Maksimov A.L., Berseneva A.P. *Fundamentals of human ecological valeology*. Magadan: SVNTS FEB RAN, 2001. 267 p. (In Russ.)].
27. Степанова Е.М., Луговая Е.А. Оценка содержания макро- и микроэлементов в организме взрослых жителей г. Магадана с применением центильных шкал. *Фундаментальные исследования*. 2014;12(2):338–343 [Stepanova E.M., Lugovaya E.A. Assessment of the content of macro- and microelements in the body of adult residents of Magadan with

- the use of centile scales. *Fundamental research*. 2014;12(2):338-343 (in Russ.).
28. Луговая Е.А., Степанова Е.М. Региональные показатели содержания макро- и микроэлементов в организме жителей г. Магадана: научно-практические рекомендации. НИЦ «Арктика» ДВО РАН. Магадан: Типография «Экспресс-полиграфия»: ИП Чингилян, 2019. 27с. [Lugovaya E.A., Stepanova E.M. *Regional indicators of the content of macro- and microelements in the body of Magadan residents: scientific and practical recommendations*. Research Center "Arctic" FEB RAS. Magadan: Printing house "Express-Poligrafiya": IP Chingilyan, 2019, 27 p. (In Russ.).]
 29. Скальная М.Г. Клиническая микроэлементология. Москва: Практическая медицина, 2024. 280 с. [Skalnaya M.G. *Clinical microelementology*. Moscow: Practical Medicine, 2024. 280 p. (In Russ.).]
 30. Пятиконнова А.М., Поздняков А.М., Саркитов Ш.С. Токсическое действие ванадия и его соединений. *Успехи современного естествознания*. 2013;(9):120. [Pyatikonnova A.M., Pozdnyakov A.M., Sarkitov Sh.S. Toxic action of vanadium and its compounds. *Successes of Modern Natural Science*. 2013;(9):120 (in Russ.).] EDN: QZAFRB.
 31. Уоттс Д.Л. Микроэлементы и другие необходимые питательные вещества: перевод с английского. Москва, 2024. 196 с. [Watts D.L. *Trace Minerals and Other Essential Nutrients*: Translated from English. Moscow, 2024. 196 p. (in Russ.).]
 32. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И., Фридман И.Л., Компаниец О.Г., и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2): 155–164 [Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., Fedorova E.L., Zhuk V.S., Davydov S.I., Fridman I.L., Kompaniecz O.G., et al. Rezolyuciya ekspertnogo so-veta. Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrek-cii kalij- i magnijdeficitnyx sostoyanij. *Cardiology*. 2020;60(2):155–164 (in Russ.).]
 33. Abdel-Hady E.A. Chromium picolinate supplementation improves cardiac performance in hypoxic rats. *Acta Cardiol*. 2024;79(3):387-397. DOI: 10.1080/00015385.2022.2041782.
 34. Zhang Y., Zhang Q., Feng C., Ren X., Li H., He K., Wang F., Zhou D., Lan Y. Influence of vanadium on serum lipid and lipoprotein profiles: a population-based study among vanadium exposed workers. *Lipids Health Dis*. 2014;24:13-39. DOI: 10.1186/1476-511X-13-39.
 35. Черемушникова И.И., Нотова С.В. Оценка адаптивности системы микроэлементного гомеостаза у лиц с агрессивными тенденциями в поведении. *Врач-аспирант*. 2013;57(2):53–59 [Cheremushnikova I.I., Notova S.V. Evaluation adaptive systems microelement homeostasis persons aggressive tendencies in behavior. *Graduate Doctor*. 2013;57(2):53–59 (in Russ.).]
 36. Луговая Е.А., Степанова Е.М. Референсные значения химических элементов в волосах у детей и подростков г. Магадана. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):178–184 [Lugovaya E.A., Stepanova E.M. Reference values of chemical elements in hair in children and adolescents of Magadan. *Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(2):178–184 (in Russ.).] EDN: VOXEGB.
 37. Шаов М.Т., Пшикова О.В. Управление гемодинамикой с помощью моделей электроакустических сигналов оксигенированного нейрона. *Доклады Адыгской (Черкесской) Международной академии наук*. 2021;21(3):43-49 [Shaov M.T., Pshikova O.V. Control of hemodynamics with the help of models of electroacoustic signals of an oxygenated neuron. *Reports of the Adyghe (Cherkess) International Academy of Sciences*. 2021;21(3):43-49 (in Russ.).] DOI: 10.47928/1726-9946-2021-21-3-43-49. EDN: JNSOLL.
 38. Гречкина Л.И. Типологические особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у подростков. *Гигиена и санитария*. 2018;97(10):962-966 [Grechkina L.I. Typological features of the functioning of the cardiovascular system in adolescents. *Hygiene and sanitation*. 2018;97(10):962-966 (In Russ.).] EDN: YOCQXR.

Поступила в редакцию 18.02.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Карандашева В.О., Луговая Е.А. Особенности микроэлементного статуса подростков г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):18–28. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/03. EDN: DKHGQT.

PECULIARITY OF THE MICROELEMENT STATUS OF MAGADAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT TYPES OF BLOOD CIRCULATION SELF REGULATION

© Karandasheva V.O., Lugovaya E.A.

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences
(SRC «Arktika» FEB RAS)

24, Karl Marx Str. Magadan, Magadan region, 685000, Russian Federation

Objective – to establish the correlations between the content of macro- and microelements and the parameters of the cardiovascular system with different types of self-regulation of the circulatory system in males in Magadan.

Materials and methods. A total of 57 teenagers (average age 16.2 ± 0.75 years) of students of the Magadan Polytechnic College and the Magadan Youth Sports School were randomly sampled in 2019. Cardiohemodynamic parameters were measured in adolescents in a sitting position at rest using the method of volumetric compression oscillometry. The laboratory part of the study was performed at Micronutrients LLC (Moscow) using atomic emission spectrometry and mass spectrometry with inductively coupled argon plasma. Hair samples from the occipital part of the head were used to assess the microelement status of the body. The content of 25 chemical elements was determined.

Results. It has been established that the highest values of such functional indicators of the cardiovascular system as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, stroke volume, stroke index, volumetric ejection velocity, left ventricular contraction power and vascular system compliance are typical for people with vascular TSC. The lowest values are typical for people with cardiac TSC. Adolescents with cardiovascular TSC occupy an intermediate position in terms of indicators. The analysis of the average group indicators of the content of macro- and microelements in adolescent hair showed significant differences between such trace chemical elements as potassium (K), sodium (Na), copper (Cu), chromium (Cr), vanadium (V). The highest content of these elements is observed in the group with cardiovascular TSC, while in the group with vascular TSC their concentration is minimal. Correlation analysis of the trace element composition revealed 17 significant relationships between the indicators in individuals with vascular type TSC, and 14 relationships in individuals with cardiovascular type TSC. There were no significant correlations in the group with cardiac type TSC.

Conclusion. As a result of our study, significant direct and inverse correlations were established between the content of macro- and microelements and the types of circulatory self-regulation in adolescents in Magadan. The total number of correlations indicates a high sensitivity of the cardiovascular system of vascular TSC to an imbalance of macro- and microelements, which indicates the most stable functioning of the cardiovascular system in adolescents with this type of TSC.

Keywords: adolescents; north; type of self-regulation of blood circulation; macro- and microelements; hair.

Karandasheva Victoria O. – Junior researcher, SRC «Arktika» FEB RAS, Magadan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5367-6600. E-mail: Karan-dasheva@yandex.ru (corresponding author)

Lugovaya Elena A. – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Director, SRC «Arktika» FEB RAS, Magadan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6583-4175. E-mail: elena_plant@mail.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved at the meeting of the Ethical Committee of Biomedical Research at the SVSC FEB RAS (Protocol No. 003/013 dated 02/28/2013). The informed consent was signed by the subjects.

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 at the expense of budgetary financing of the Scientific Research Center "Arctic" of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the topic "Study of intersystemic and intrasystemic mechanisms of reactions in the formation of functional adap-

tive reserves of the human body of the "Northern type" at different stages of ontogenesis of persons living in uncomfortable and extreme conditions with the determination of integral informative indices of health" (registration number AAAA-A21-121010690002-2).

AUTHORS CONTRIBUTION

Karandasheva V.O. – development of the concept and design of the research, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text; Lugovaya E.A. – development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, writing the text, final approval of the manuscript.

Received 18.02.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Karandasheva V.O., Lugovaya E.A. Peculiarity of the microelement status of Magadan adolescents with different types of blood circulation self regulation. *Humans and their health*. 2026;29(1):18-28. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/03. EDN: DKHGQT.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ, ХИМИЧЕСКОГО И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА РЕГЕНЕРАТА, ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАРТРАЗИНА И КОРРЕКЦИИ СЕЛЕНИТОМ НАТРИЯ

© Новик Е.С., Морозов В.Н.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Цель – в разные сроки остеорепарации изучить гистологическое строение, химический и элементный состав регенерата большеберцовой кости после 60-суточного воздействия тартразина, а также установить возможную эффективность селенита натрия.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на девятиста белых крысах-самцах зрелого возраста. На протяжении 60 суток крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора (группа Физ+Деф) или аналогичный объем раствора тартразина в дозе 750 мг/кг изолированно (группа Т750+Деф) или сочетанно с внутримышечным введением селеназы (группа Т750Сел+Деф). На 61-е сутки эксперимента выполняли моделирование перелома большеберцовой кости путем нанесения сквозного дефекта. Гистологическое строение костного регенерата изучали методом световой микроскопии и морфометрии. Определение содержания воды, органических, минеральных веществ в регенерате осуществляли весовым методом, а содержания кальция, магния, цинка в костной золе – методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Результаты. В группе Т750+Деф наиболее выраженные изменения относительно данных группы Физ+Деф зарегистрированы на 15-е и 24-е сутки эксперимента: площадь грануляционной ткани регенерата была больше на 118,06% и 84,89%, площадь грубоволокнистой, пластинчатой тканей – меньше на 28,79% и 24,13%, 24,56% и 22,00%. Содержание воды было выше на 4,50% и 12,91%, содержание органических веществ – меньше на 7,00% и 7,49%, кальция – на 6,67% и 5,89%, цинка – на 16,04% и 10,56%. В группе Т750Сел+Деф значения параметров восстанавливались до контрольных быстрее, чем в группе Т750+Деф: установлено увеличение площади грубоволокнистой и пластинчатой тканей на 23,37% и 24,90% на 24-е сутки, содержания кальция, цинка на 7,14%, 10,13% и 5,35%, 10,35% на 15-е и 24-е сутки.

Заключение. Шестидесятисуточное воздействие тартразина в дозе 750 мг/кг изменяет гистологическое строение, химический, элементный состав регенерата в разные сроки его формирования, а введение с ним селеназы уменьшает их выраженность.

Ключевые слова: большеберцовая кость; регенерат; гистологическое строение; химический и элементный состав; тартразин; селеназа.

Новик Екатерина Сергеевна – лаборант кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0009-0007-7489-0260. E-mail: sidekser@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Морозов Виталий Николаевич – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-1169-4285. E-mail: vitaliymorozov85@mail.ru

Переломы костей голени составляют половину всех переломов нижних конечностей и лидируют среди всех травм костно-мышечной системы. Диапазон нетрудоспособности при переломах голени весьма значителен: от 5-6 недель до 5-7 месяцев, а при сложных переломах может достигать 10-12 месяцев [1]. Стратегия лечения переломов большеберцовой кости определяется стадией регенерации и соответствующими структурными изменениями регенерата [2].

Пищевые добавки являются неотъемлемой частью рациона современного человека, хотя многие из них не имеют пищевой ценности. Исследования на животных и *in vitro* показали, что искусственные пищевые красители на основе азокрасителей оказывают нейротоксическое, цитотоксическое, генотоксическое и канцерогенное воздействие, что вызывает опасения от-

носительно их безопасности для здоровья человека [3].

Кость, несмотря на кажущуюся твердость и инертность, является динамичной структурой, которая непрерывно обновляется путем ремоделирования в онтогенезе, обеспечивая механическую поддержку для роста и передвижения, а также защиту органов [4]. Описаны воздействия желтого пищевого азокрасителя тартразина (Е102) на структуру трабекулярной кости, эпифизарного хряща, остеонного слоя диафиза [5, 6], однако практически не изученным остается его влияние на гистоструктуру, химический состав регенерата, формирующегося в трубчатых костях.

Цель исследования – в разные сроки остеорепарации (3, 10, 15, 24, 45 суток) изучить гистологическое строение, химический и элементный состав регенерата большеберцовой кости после

60-суточного воздействия тартразина, а также установить возможную эффективность селенита натрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение экспериментальных животных на группы, виды воздействий и сроки эксперимента представлены на рисунке 1.

Сквозной дефект в большеберцовых костях крыс ($d=2,2$ мм) наносился в зоне между проксимальным эпифизом и диафизом при помощи твердосплавного бора диаметром 2 мм (производитель АО «ОЭЗ Владмива», Белгород) и эндодонтического мотора (производитель Dentsply, Maillefer, Швейцария) под общей анестезией с использованием диэтилового эфира. Место вмешательства обрабатывали антисептическими растворами (70% этанол, бетадин), после чего на медиальной поверхности проксимальной трети правой и левой голени крыс вы-

полняли продольный послойный разрез тканей, достигая большеберцовой кости. На медленных оборотах бора преодолевали слои компактного и губчатого вещества большеберцовых костей, далее осуществляли остановку кровотечения и послойное ушивание послеоперационной раны. Ушитую рану обрабатывали антисептиками и помещали животное в клетку с последующим наблюдением.

Для проведения гистологического анализа выпиливали фрагмент большеберцовой кости на границе проксимального метафиза и диафиза, содержащий регенерат (ниже уровня расположения метаэпифизарного хряща). Образцы подвергались фиксации в 10% нейтральном формалине, последующей декальцинации 5% раствором муравьиной кислоты и обезвоживанию в изопропиловом спирте с возрастающей концентрацией. Затем проводилась заливка образцов в гомогенизированную парафиновую среду "Histomix". Из полученных блоков

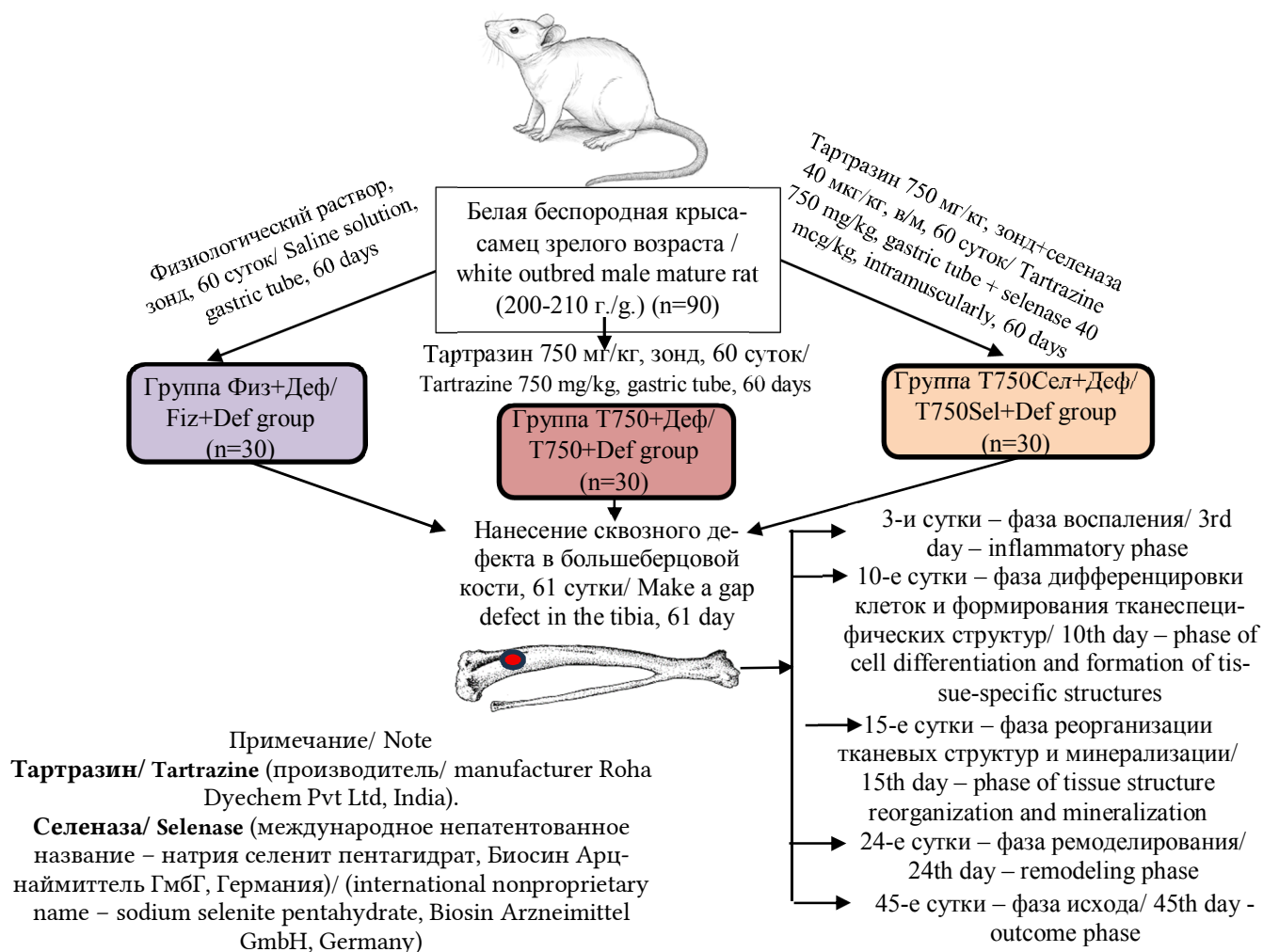
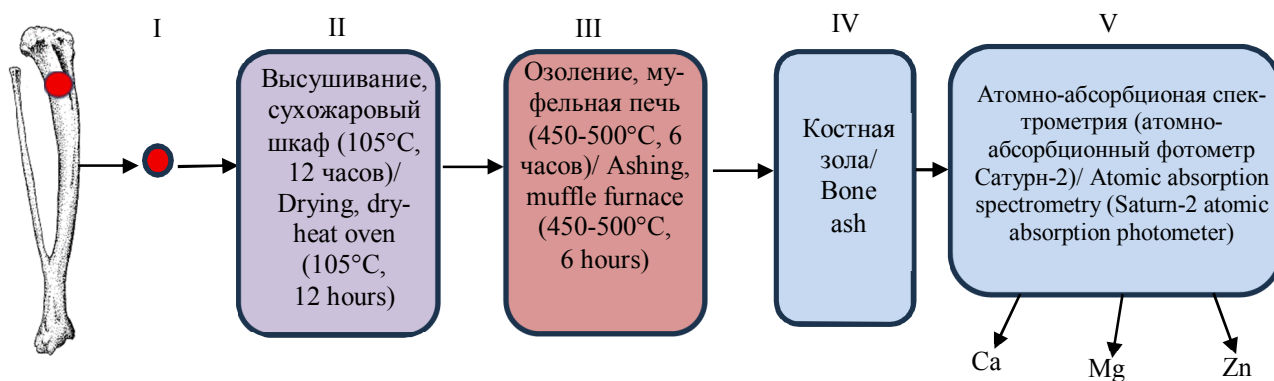


Рис. 1. Схема эксперимента.

Fig. 1. Design of study.

изготавливались гистологические срезы толщиной 5-6 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином и по Массону. Визуальная оценка гистологических изменений, измерение структурных компонентов и фотографирование осуществлялись с использованием программно-аппаратного комплекса, состоящего из персонального компьютера с ПО "Nis-Elements BR 4.60.00", микроскопа "Nikon Eclipse Ni" и цифровой камеры "Nikon DS-Fi3" (Nikon Corporation, Japan). Морфометрический анализ костного регенерата, а именно измерения площади гематомы, грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластинчатой тканей, а также площади костно-мозговых полостей с красным костным мозгом проводились в программе NDP.view2 (Hamamatsu Photonics K.K., EU, Japan, UK, USA).

Этапы химического анализа регенерата большеберцовой кости представлены на рисунке 2.



Примечание. I – этап выделения регенерата; II – этап высушивания образца; III – этап озоления образца; IV – этап получения костной золы; V – этап атомно-асорбционной спектрометрии золы и определения в ней % Ca, Mg, Zn. Процент воды, органических и минеральных веществ в регенерате кости вычисляли весовым методом путем определения массы образца до высушивания, после высушивания и озоления.

Note. I – stage of regenerate isolation; II – stage of sample drying; III – stage of sample ashing; IV – stage of bone ash production; V – stage of ash atomic asorption spectrometry and determination of percentage of Ca, Mg, Zn in it. The percentage of water, organic and mineral substances in the bone regenerate was calculated gravimetrically by determining the mass of the sample before drying, after drying and ashing.

Рис. 2. Этапы химического анализа регенерата большеберцовой кости.

Fig. 2. Stages of tibia regenerate chemical analysis.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении гистологического строения регенерата большеберцовой кости (рис. 3) на 3-и сутки заживления перелома в группе T750+Деф площадь грануляционной ткани была статистически значимо больше аналогичного параметра в группе Физ+Деф на 38,88%, а площадь фиброретикулярной ткани – меньше на 23,35%. В этой группе в процентном отношении площадь гематомы составляла 60% от общей площади регенерата (11,21 [10,74; 11,60]), площадь грануляционной ткани – 22%, площадь

Статистическую обработку параметров полученных после проведения морфометрического и химического анализа, осуществляли в лицензионной компьютерной программе «JASP» (The JASP Team, Amsterdam, версия 0.19.1.0). Проводили описательную статистику (вычисления медианы, 25-го и 75-го перцентилей, Me [Q1;Q3]), проверку характера распределения данных (нормальное распределение или распределение, отличное от нормального) с помощью критерия Шапиро-Уилка, установление достоверности межгрупповых отличий исследуемых параметров с использованием U-критерия Манна-Уитни. Значения параметров в группе T750+Деф сравнивали с аналогичными параметрами в группе Физ+Деф, а показатели группы T750Сел+Деф – с данными группы T750+Деф. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

фиброретикулярной ткани – 11%, грубоволокнистой ткани – 7%. В группе T750+Деф содержание цинка было достоверно меньше, чем в костной золе минерала регенерата большеберцовой кости крыс группы Физ+Деф на 19,57%, а магния, напротив, было больше на 6,07%.

В группе, в которой воздействие тартразина сопровождалось введением селеназы (T750Сел+Деф), установлено уменьшение содержания воды на 3,36% и увеличение содержания цинка в минерале на 7,46% (табл. 1). При морфометрии регенерата большеберцовой кости крыс группы T750Сел+Деф статистически

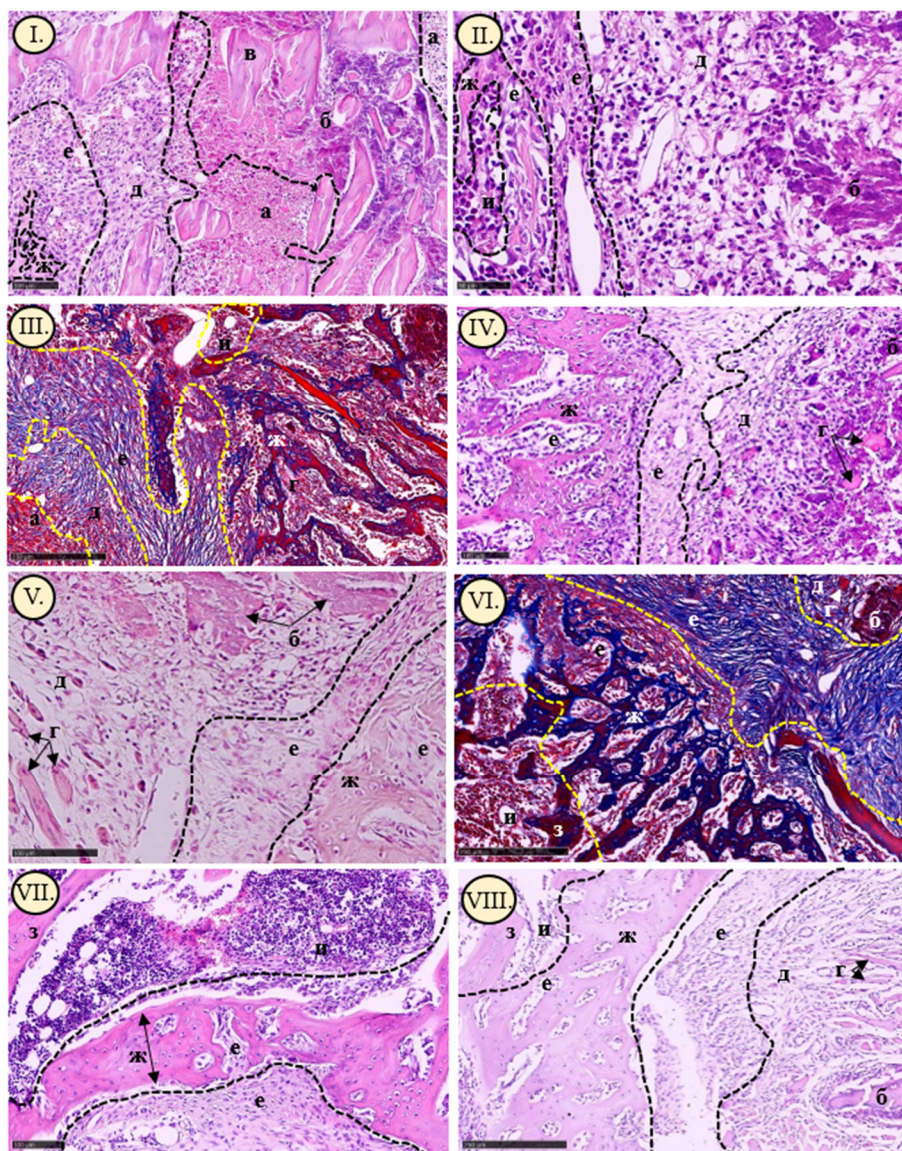


Рис. 3. Участки регенерата большеберцовых костей половозрелых крыс в группе Т750+Деф (I – на 3-и сутки, III – на 10-е сутки, V – на 15-е сутки, VII – на 24-е сутки после выведения животных из эксперимента) и в группе Т750Сел+Деф (II – на 3-и сутки, IV – на 10-е сутки, VI – на 15-е сутки, VIII – на 24-е сутки после выведения животных из эксперимента), содержащие а – гематому, б – детрит в грануляционной ткани, в – костные отломки, г – мышечные волокна, д – грануляционную ткань, е – фиброретикулярную ткань, ж – грубоволокнистую ткань, з – пластинчатую ткань, и – красный костный мозг. Окраска: гематоксилин и эозин (I, II, IV, V), по Массону (III, VI).

Fig. 3. Areas of tibia bone regenerate of mature rats in T750+Def group (I - on the 3rd day, III - on the 10th day, V - on the 15th day, VII - on the 24th day after the animals were remove from the experiment) and in T750Sel+Def group (II - on the 3rd day, IV - on the 10th day, VI - on the 15th day, VIII - on the 24th day after the animals were remove from the experiment), containing a - hematoma, б - detritus in granulation tissue, в - bone fragments, г - muscle fibers, д - granulation tissue, е - fibroreticular tissue, ж - woven bone, з - lamellar bone, и - red bone marrow. Staining: hematoxylin and eosin (I, II, IV, V), Masson stain (III, VI).

значимых отличий от параметров группы Т750+Деф на 3-и сутки эксперимента не установлено (табл. 2). В процентном отношении площадь гематомы составляла 61% от общей площади регенерата (10,48 [10,32;10,71]), площадь грануляционной ткани – 21%, площадь фиброретикулярной ткани – 11%, грубоволокнистой ткани – 7%.

В группе Т750+Деф на 10-е сутки эксперимента площадь грануляционной ткани была

больше значения аналогичного параметра в группе Физ+Деф на 143,72%, а площадь фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластинчатой тканей и площадь костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – меньше на 28,81%, 26,79%, 43,72% и 34,37%. В процентном отношении площадь гематомы составляла 2% от общей

Таблица 1

Table 1

Динамика изменений показателей химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости на 3-и сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the chemical and elemental composition parameters of tibial regenerate on day 3 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости Parameters of chemical and elemental composition of tibial regenerate					
	вода, % Water, %	органиче- ские вещества, % Organic matter, %	минера- льные вещества, % Mineral matter, %	Ca, %	Mg, %	Zn, %
Физ.+Деф Fiz+Def	36.84 [36.22; 37.44]	26.41 [25.87; 26.82]	36.81 [36.23; 37.51]	16.30 [15.92; 16.63]	3.57 [3.51; 3.67]	3.95 [3.88; 4.04]
T750+Деф T750+Def	37.30 [36.72; 37.50] $p_a=0.710$	25.20 [24.57; 25.63] $p_a=0.053$	37.90 [37.29; 38.43] $p_a=0.097$	16.10 [15.80; 16.49] $p_a=0.620$	3.80 [3.72; 3.86] $p_a=0.026$	3.16 [3.11; 3.26] $p_a<0.001$
T750Сел+ Деф T750Sel+Def	36.05 [35.11; 36.35] $p_b=0.026$	26.12 [25.37; 26.55] $p_b=0.165$	38.30 [37.57; 38.93] $p_b=0.535$	16.53 [16.11; 16.73] $p_b=0.383$	3.63 [3.54; 3.73] $p_b=0.073$	3.43 [3.30; 3.49] $p_b=0.017$

Примечание: здесь и далее: p_a означает статистически значимое отличие параметра в группе T750+Деф от аналогичного в группе Физ+Деф, p_b – статистически значимое отличие параметра в группе T750Сел+Деф от аналогичного в группе T750+Деф.

Note: hereafter: p_a means a statistically significant difference between the parameter in the T750+Def group and the one in the Phys+Def group, p_b means a statistically significant difference between the parameter in the T750Sel+Def group and the one in the T750+Def group

Таблица 2

Table 2

Динамика изменений показателей гистологического строения регенерата большеберцовой кости на 3-и сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the histological structure parameters of tibial regenerate on day 3 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры гистологического строения регенерата большеберцовой кости Parameters of the histological structure of the tibial regenerate					
	Площадь гематомы, мм ² Area of hematoma, mm ²	Площадь грануляци- онной ткани, мм ² Area of granulation tissue, mm ²	Площадь фиброре- тикулярной ткани, мм ² Area of fibroreticular tissue, mm ²	Площадь грубово- локнистой ткани, мм ² Area of woven bone, mm ²	Площадь пластинча- той ткани, мм ² Area of lamellar bone, mm ²	Площадь костно- мозговых полостей с красным костным мозгом, мм ² Area of bone marrow cavities, mm ²
Физ.+Деф Fiz+Def	6.25 [5.94;6.51]	1.79 [1.70;1.88]	1.62 [1.53;1.69]	0.89 [0.81;0.93]	-	-
T750+Деф T750+Def	6.71 [6.52; 6.91] $p_a=0.093$	2.50 [2.38; 2.57] $p_a=0.009$	1.21 [1.11; 1.30] $p_a=0.009$	0.79 [0.73; 0.82] $p_a=0.109$	-	-
T750Сел+Деф T750Sel+Def	6.88 [6.79; 7.03] $p_b=0.240$	2.37 [2.28; 2.46] $p_b=0.132$	1.25 [1.08; 1.39] $p_b=0.818$	0.80 [0.74; 0.86] $p_b=0.699$	-	-

площади регенерата (9,03 [8,47; 9,64]), площадь грануляционной ткани – 25%, площадь фиброретикулярной ткани – 19%, грубоволокнистой ткани – 12%, пластинчатой ткани – 23%, а остальную площадь занимали костно-мозговые полости с красным костным мозгом (19%).

На 10-е сутки в группе Т750+Деф содержание органических веществ, кальция и цинка было меньше, чем в группе Физ+Деф на 4,25%, 5,01% и 20,06%, а магния – больше на 6,01%.

В группе Т3750Сел+Деф на 10-е сутки эксперимента зарегистрировано уменьшение площади грануляционной ткани регенерата большеберцовой кости по сравнению с данными группы Т750+Деф на 8,22% (табл. 3). В процентном отношении площадь гематомы составляла 2% от общей площади регенерата (11,29 [10,88; 11,74]), площадь грануляционной ткани – 23%, площадь фиброретикулярной ткани – 20%, грубоволокнистой ткани – 13%, пластинчатой ткани – 23%, а остальную площадь регенерата занимали костно-мозговые полости с красным костным мозгом (19%).

В группе Т750Сел+Деф содержание воды в регенерате уменьшалось в сравнении с данными группы Т3750+Деф на 4,23%, а содержание кальция и цинка увеличивалось на 6,38% и 9,31% (табл. 4).

В группе Т750+Деф на 15-е сутки эксперимента площадь грануляционной ткани регенерата большеберцовой кости была больше значений аналогичного параметра в группе Физ+Деф на 118,06%, а площадь фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей – меньше на 30,95%, 28,79% и 24,56%. В процентном отношении площадь грануляционной ткани составляла 18% от общей площади регенерата (9,10 [8,60; 9,68]), площадь фиброретикулярной ткани – 18%, грубоволокнистой ткани – 16%, пластинчатой ткани – 18%, костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 30%.

В группе Т750+Деф на 15-е сутки сохранялось повышение содержания воды на 4,50% и снижение содержания органических веществ, кальция и цинка на 7,00%, 6,67% и 16,04% в сравнении с группой Физ+Деф.

В группе Т750Сел+Деф на 15 сутки эксперимента площадь грануляционной ткани была меньше значения в группе Т750+Деф на 16,87% (табл. 5). В процентном отношении площадь грануляционной ткани составляла 15% от общей площади регенерата (9,23 [8,66; 9,77]), площадь фиброретикулярной ткани – 19%, грубоволокнистой ткани – 17%, пластинчатой ткани – 19%, костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 30%. В группе Т750Сел+Деф содержание воды и магния было меньше, чем в группе Т750+Деф на 4,75% и 6,98%, содержание органи-

ческих веществ, кальция, цинка – больше на 6,30%, 7,14%, 10,13%, что указывает на более быстрые темпы восстановления их уровней в этой группе (табл. 6).

В группе Т750+Деф на 24-е сутки эксперимента площадь грануляционной ткани регенерата большеберцовой кости была больше значений аналогичного показателя в группе Физ+Деф на 84,89%, а площадь грубоволокнистой и пластинчатой тканей – меньше на 24,13% и 22,00%. В процентном отношении площадь грануляционной ткани составляла 11% от общей площади регенерата (10,91 [10,37; 11,67]), площадь фиброретикулярной ткани – 3%, грубоволокнистой ткани – 4%, пластинчатой ткани – 15%, костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 67%.

В этой же группе на 24-е сутки содержание воды увеличивалось в сравнении с данными контрольной группы на 12,91%, магния – на 5,24%, а также уменьшалось содержание органических веществ на 7,49%, кальция – на 5,89% и цинка – на 10,56%.

В группе Т750Сел+Деф на 24-е сутки эксперимента площадь грубоволокнистой и пластинчатой тканей была больше значений параметра в группе Т750+Деф на 23,37% и 24,90%, а площадь грануляционной ткани была меньше на 20,44% (табл. 7). В процентном отношении площадь грануляционной ткани составляла 9% от общей площади регенерата (10,62 [9,89; 11,33]), площадь фиброретикулярной ткани – 4%, грубоволокнистой ткани – 5%, пластинчатой ткани – 19%, костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 63%. В данной группе зарегистрировано уменьшение содержания воды в костном регенерате на 9,43%, увеличение содержания органических веществ, кальция и цинка на 6,12%, 5,35% и 10,35% (табл. 8).

В группе Т750+Деф на 45-е сутки эксперимента в структуре регенерата большеберцовой кости сохраняется грануляционная ткань в отличие от группы Физ+Деф, и ее площадь составляет 0,13 [0,11; 0,14] мм². Площадь пластинчатой ткани была меньше контрольного значения на 13,95%. В процентном отношении площадь грануляционной ткани составляла 1% от общей площади регенерата (11,52 [10,29; 12,36]), площадь фиброретикулярной ткани – 4%, грубоволокнистой ткани – 3%, пластинчатой ткани – 22%, костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 70%.

В этой же группе содержание воды остается выше значений группы Физ+Деф на 10,98%, а содержание органических веществ, минеральных веществ, кальция и цинка – меньше на 4,59%, 4,95%, 5,33% и 7,30%.

Таблица 3

Table 3

Динамика изменений показателей гистологического строения регенерата большеберцовой кости на 10-е сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the histological structure parameters of tibial regenerate on day 10 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа/ Group	Параметры гистологического строения регенерата большеберцовой кости					
	Parameters of the histological structure of the tibial regenerate					
	площадь гематомы, мм ² Area of hematoma, mm ²	площадь грануляционной ткани, мм ² Area of granulation tissue, mm ²	площадь фиброретикулярной ткани, мм ² Area of fibroreticular tissue, mm ²	площадь грубоволокнистой ткани, мм ² Area of woven bone, mm ²	площадь пластинчатой ткани, мм ² Area of lamellar bone, mm ²	площадь костно-мозговых полостей с красным костным мозгом, мм ² Area of bone marrow cavities, mm ²
Физ.+Деф Fiz+Def	0.14 [0.12;0.17]	0.89 [0.81;1.02]	2.37 [2.30;2.63]	1.72 [1.66;1.82]	3.63 [3.51;3.73]	2.54 [2.45;2.71]
T750+Деф T750+Def	0.22 [0.18; 0.26] p _a =0.054	2.24 [2.18; 2.29] p _a =0.002	1.76 [1.62; 1.88] p _a =0.002	1.11 [1.02; 1.22] p _a =0.005	2.03 [1.95; 2.14] p _a =0.002	1.68 [1.52; 1.85] p _a =0.002
T750Сел+Деф T750Sel+Def	0.19 [0.13; 0.22] p _b =0.485	2.05 [1.99; 2.11] p _b =0.041	1.78 [1.64; 1.92] p _b =0.699	1.22 [1.10; 1.30] p _b =0.394	2.08 [1.98; 2.20] p _b =0.589	1.64 [1.59; 1.70] p _a =0.818

Таблица 4

Table 4

Динамика изменений показателей химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости на 10-е сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the chemical and elemental composition parameters of tibial regenerate on day 10 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости					
	Parameters of chemical and elemental composition of tibial regenerate					
	вода, % Water, %	органические вещества, % Organic matter, %	минеральные вещества, % Mineral matter, %	Ca, %	Mg, %	Zn, %
Физ.+Деф Fiz+Def	38.48 [38.04; 39.19]	25.82 [25.27; 26.44]	35.50 [35.10; 35.85]	15.53 [15.23; 15.82]	3.71 [3.64; 3.82]	4.10 [4.02; 4.16]
T750+Деф T750+Def	38.37 [37.92; 38.97] p _a =1.000	24.70 [24.31; 25.25] p _a =0.047	36.50 [36.10; 37.23] p _a =0.110	14.70 [14.38; 15.08] p _a =0.038	3.92 [3.84; 4.04] p _a =0.035	3.26 [3.20; 3.33] p _a <0.001
T750Сел+Деф T750Sel+Def	36.83 [36.34; 37.40] p _b =0.011	25.74 [25.20; 26.22] p _b =0.128	37.23 [36.72; 38.02] p _b =0.456	15.67 [15.23; 16.01] p _b =0.026	3.77 [3.64; 3.88] p _b =0.128	3.58 [3.48; 3.67] p _b =0.004

В группе T750Сел+Деф на 45-е сутки эксперимента площадь пластинчатой ткани была больше значения аналогичного параметра в группе T750+Деф на 13,64% (табл. 9). В процентном отношении площадь фиброретикулярной ткани составляла 4% от общей площади регенерата (11,05 [10,19; 11,90]), грубоволокнистой ткани – 3%, пластинчатой ткани – 26%,

костно-мозговых полостей с красным костным мозгом – 67%.

В данной группе зарегистрировано уменьшение содержания воды в костном регенерате на 8,58% и увеличение содержания минеральных веществ, кальция и цинка на 4,45%, 5,40% и 6,89% (табл. 10).

Таблица 5

Table 5

Динамика изменений показателей гистологического строения регенерата большеберцовой кости на 15-е сутки с момента операции (Ме [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the histological structure of tibial regenerate parameters on day 15 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры гистологического строения регенерата большеберцовой кости Parameters of the histological structure of the tibial regenerate					
	площадь гематомы, мм ² Area of hematoma, mm ²	площадь грануляционной ткани, мм ² Area of granulation tissue, mm ²	площадь фиброретикулярной ткани, мм ² Area of fibroreticular tissue, mm ²	площадь грубоволокнистой ткани, мм ² Area of woven bone, mm ²	площадь пластинчатой ткани, мм ² Area of lamellar bone, mm ²	ПЛОЩАДЬ КОСТНО-МОЗГОВЫХ ПОЛОСТЕЙ С КРАСНЫМ КОСТНЫМ МОЗГОМ, мм ² Area of bone marrow cavities, mm ²
Физ.+Деф Fiz+Def	-	0.77 [0.64;0.86]	2.45 [2.31;2.51]	2.07 [1.99;2.17]	2.16 [2.03;2.30]	2.93 [2.77;3.05]
T750+Деф T750+Def	-	1.65 [1.57; 1.72] p _a =0.002	1.66 [1.54; 1.76] p _a =0.002	1.48 [1.40; 1.59] p _a =0.002	1.63 [1.57; 1.72] p _a =0.002	2.69 [2.53; 2.90] p _a =0.261
T750Сел+Деф T750Sel+Def	-	1.37 [1.30; 1.44] p _в =0.004	1.79 [1.63; 1.92] p _в =0.310	1.55 [1.45; 1.62] p _в =0.589	1.73 [1.63; 1.85] p _в =0.485	2.80 [2.65; 2.95] p _в =0.485

Таблица 6

Table 6

Динамика изменений показателей химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости на 15-е сутки с момента операции (Ме [Q1;Q3])

Dynamics of changes of the chemical and elemental composition parameters of tibial regenerate on day 15 after surgery (Me [Q1;Q3])

Группа Group	Параметры химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости Parameters of chemical and elemental composition of tibial regenerate					
	вода, % Water, %	органические вещества, % Organic matter, %	минеральные вещества, % Mineral matter, %	Ca, %	Mg, %	Zn, %
Физ.+Деф Fiz+Def	36.06 [35.82; 36.44]	27.03 [26.61; 27.60]	36.97 [36.19; 37.81]	16.52 [16.12; 16.85]	3.89 [3.81; 4.00]	3.40 [3.35; 3.46]
T750+Деф T750+Def	38.08 [36.59; 38.20] p _a =0.026	25.18 [24.85; 25.54] p _a =0.004	37.32 [36.27; 37.98] p _a =0.805	15.26 [14.93; 15.67] p _a =0.007	4.05 [3.98; 4.14] p _a =0.128	2.84 [2.80; 2.93] p _a <0.001
T750Сел+Деф T750Sel+Def	35.82 [35.12; 36.63] p _в =0.017	26.80 [26.26; 27.22] p _в =0.026	37.38 [36.63; 38.44] p _в =0.620	16.32 [15.97; 16.72] p _в =0.013	3.78 [3.70; 3.85] p _в =0.009	3.14 [3.08; 3.20] p _в =0.002

В производстве обработанных пищевых продуктов широко применяются различные добавки, причем некоторые из них не имеют питательной ценности. Их основная функция – улучшение потребительских свойств продуктов: насыщенности цвета, консистенции, продление сроков хранения, улучшение аромата. Деятель-

ность регулирующих органов заключается в выдаче разрешений на использование этих веществ, устанавливая при этом допустимые количественные ограничения, считающиеся безопасными. При этом многочисленные научные публикации высказывают опасения относительно негативного влияния таких добавок,

Таблица 7

Table 7

Динамика изменений показателей гистологического строения регенерата большеберцовой кости на 24-е сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the histological structure parameters of tibial regenerate parameters on day 24 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры гистологического строения регенерата большеберцовой кости Parameters of the histological structure of the tibial regenerate					
	площадь гематомы, мм ² Area of hematoma, mm ²	площадь грануляционной ткани, мм ² Area of granulation tissue, mm ²	площадь фиброретикулярной ткани, мм ² Area of fibroreticular tissue, mm ²	площадь грубоволокнистой ткани, мм ² Area of woven bone, mm ²	площадь пластинчатой ткани, мм ² Area of lamellar bone, mm ²	площадь костно-мозговых полостей с красным костным мозгом, мм ² Area of bone marrow cavities, mm ²
Физ.+Деф Fiz+Def	-	0.66 [0.59;0.75]	0.43 [0.41;0.49]	0.58 [0.51;0.64]	2.12 [2.09;2.24]	6.51 [6.03;7.11]
T750+Деф T750+Def	-	1.24 [1.18; 1.25] p _a =0.005	0.35 [0.29; 0.42] p _a =0.127	0.43 [0.39; 0.48] p _a =0.025	1.67 [1.58; 1.77] p _a =0.002	7.23 [6.92; 7.75] p _a =0.132
T750Сел+Деф T750Sel+Def	-	0.98 [0.93; 1.03] p _b =0.005	0.42 [0.36; 0.46] p _b =0.394	0.54 [0.50; 0.57] p _b =0.041	1.99 [1.88; 2.11] p _b =0.009	6.70 [6.23; 7.18] p _b =0.180

Таблица 8

Table 8

Динамика изменений показателей химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости на 24-е сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the chemical and elemental composition parameters of tibial regenerate on day 24 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости Parameters of chemical and elemental composition of tibial regenerate					
	вода, % Water, %	органические вещества, % Organic matter, %	минеральные вещества, % Mineral matter, %	Ca, %	Mg, %	Zn, %
Физ.+Деф Fiz+Def	31.00 [30.45; 31.68]	30.43 [29.79; 31.19]	38.61 [37.81; 39.37]	17.62 [17.21; 18.07]	3.79 [3.72; 3.85]	3.08 [3.02; 3.15]
T750+Деф T750+Def	34.90 [34.40; 35.84] p _a <0.001	28.15 [27.34; 28.92] p _a =0.007	36.95 [36.15; 37.42] p _a =0.053	16.56 [16.30; 16.98] p _a =0.017	4.05 [3.98; 4.14] p _a =0.026	2.76 [2.69; 2.84] p _a =0.001
T750Сел+Деф T750Sel+Def	31.74 [30.93; 32.41] p _b =0.001	29.87 [29.32; 30.48] p _b =0.035	38.50 [37.49; 39.49] p _b =0.073	17.52 [16.95; 17.94] p _b =0.038	3.80 [3.71; 3.94] p _b =0.073	3.05 [2.96; 3.11] p _b =0.002

как искусственные красители, консерванты, подсластители, эмульгаторы. Утверждается, что они могут способствовать развитию психических расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, а также

нести потенциальный канцерогенный риск [3]. В последнее время появляется все больше научных работ, описывающих неблагоприятное влияние тартразина на костную систему. Так, известно, что введение в течение всей беременности крысам тартразина в дозе 7,5 мг/кг вызывает

Таблица 9

Table 9

Динамика изменений показателей гистологического строения регенерата большеберцовой кости на 45-е сутки с момента операции (Me [Q1; Q3])

Dynamics of changes of the histological structure of tibial regenerate parameters on day 45 after surgery (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Параметры гистологического строения регенерата большеберцовой кости Parameters of the histological structure of the tibial regenerate					
	площадь гематомы, мм ² Area of hematoma, mm ²	площадь грануляционной ткани, мм ² Area of granulation tissue, mm ²	площадь фиброретикулярной ткани, мм ² Area of fibroreticular tissue, mm ²	площадь грубоволокнистой ткани, мм ² Area of woven bone, mm ²	площадь пластинчатой ткани, мм ² Area of lamellar bone, mm ²	площадь костно-мозговых полостей с красным костным мозгом, мм ² Area of bone marrow cavities, mm ²
Физ.+Деф Fiz+Def	-	-	0.42 [0.37;0.50]	0.40 [0.37;0.50]	2.85 [2.73;3.04]	7.32 [6.51;8.21]
T750+Деф T750+Def	-	0.13 [0.11; 0.14]	0.43 [0.37; 0.47] p _a =0.873	0.37 [0.32; 0.44] p _a =0.521	2.48 [2.34; 2.64] p _a =0.015	8.13 [7.16; 8.68] p _a =0.485
T750Сел+Деф T750Sel+Def	-	-	0.43 [0.35; 0.48] p _b =0.394	0.39 [0.34; 0.43] p _b =0.699	2.83 [2.71; 2.90] p _b =0.015	7.41 [6.79; 8.10] p _b =0.485

Таблица 10

Table 10

Динамика изменений показателей химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости на 45-е сутки с момента операции (Me [Q1;Q3])

Dynamics of changes of the chemical and elemental composition parameters of tibial regenerate on day 45 after surgery (Me [Q1;Q3])

Группа Group	Параметры химического и элементного состава регенерата большеберцовой кости Parameters of chemical and elemental composition of tibial regenerate					
	вода, % Water, %	органические вещества, % Organic matter, %	минеральные вещества, % Mineral matter, %	Ca, %	Mg, %	Zn, %
Физ.+Деф Fiz+Def	29.94 [29.59; 31.15]	30.08 [29.44; 30.85]	39.43 [38.67; 40.17]	18.32 [17.81; 18.82]	3.73 [3.63; 3.80]	2.84 [2.76; 2.92]
T750+Деф T750+Def	33.85 [33.36; 34.00] p _a <0.001	28.60 [28.20; 29.40] p _a =0.038	37.40 [36.85; 37.96] p _a =0.029	17.30 [17.06; 17.81] p _a =0.026	3.87 [3.83; 3.97] p _a =0.053	2.63 [2.58; 2.70] p _a =0.007
T750Сел+Деф T750Sel+Def	30.88 [30.40; 31.29] p _b <0.001	30.04 [29.17; 30.94] p _b =0.084	39.15 [38.59; 39.71] p _b =0.035	18.27 [17.94; 18.64] p _b =0.017	3.75 [3.64; 3.86] p _b =0.128	2.81 [2.75; 2.87] p _b =0.013

уменьшение толщины губчатого вещества костей, объема костной ткани, изменения химического состава костного матрикса, а также снижение устойчивости костей к переломам у их потомства [6]. Авторы работы связывают указанные изменения с установленной экспери-

ментально индукцией метаболитами тартразина продукции активных форм кислорода, которые, как известно, участвуют в дифференцировке остеокластов и резорбции кости, а также регулируют активность остеобластов и формирование кости [7]. Установлено, что избыточное

присутствие активных форм кислорода вызывает окислительный стресс, который может нарушать формирование костей, вызывать потерю костной массы и приводить к остеопорозу [8].

Также внешний физический фактор – перфорация кости сам по себе сопровождается развитием оксидативного стресса [9], который, как известно, является причиной ингибирования роста и пролиферации клеток, стимуляции апоптоза [10].

Более быстрое нивелирование вышеуказанных изменений гистологического строения (начиная с 10-х суток), химического и элементного состава костного регенерата (начиная с 3-х суток) в случае использования селенита натрия в качестве корректора может объясняться наличием у него антиоксидантных свойств, поскольку микроэлемент селен входит в структуру ферментов антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы [11].

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. В разные сроки после операции по моделированию перелома большеберцовой кости и шестидесятисуточного воздействия тартразина в дозе 750 мг/кг костный регенерат характеризуется изменением морфометрических параметров формирующих его тканей и их процентного соотношения, а также дисбалансом химического и элементного состава за счет снижения минеральной и органической составляющей и повышения содержания воды.

2. В группе T750+Деф в фазу реорганизации тканевых структур, минерализации (15-е сутки) и фазу ремоделирования (24-е сутки) изменения гистологического строения, химического и элементного состава костного регенерата более выраженные и регистрируются далее до начала фазы исхода (45-е сутки).

3. Селенит натрия при введении в дозе 40 мкг/кг показывает фармакологическую эффективность в отношении уменьшения выраженности изменений, вызванных 60-суточным воздействием тартразина и фактором травмы, начиная с фазы воспаления (3-и сутки – для химического и элементного состава регенерата) и с фазы дифференцировки клеток с формированием тканеспецифических структур (10-е сутки – для гистологического строения регенерата).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», комиссия по биоэтике, 25.03.2022 г., протокол № 2.

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

Новик Е.С. – поиск и анализ литературы, проведение эксперимента, интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Морозов В.Н. – разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Джунусов Т.Г., Мысаев А.О., Касымов К.Т. Лечение диафизарных переломов костей голени. Обзор литературы. *Наука и Здравоохранение*. 2018;20(6):58-69 [Toktarov Ye.N., Zhanaspaev M.A., Tlemissov A.S., Dzhunusov T.G., Myssayev A.O., Kassymov K.T. Treatment of tibial shaft fracture. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018;20(6):58-69 (in Russ.)]. EDN: YUDGST.
2. Косимов А.А., Ходжанов И.Ю., Горбач Е.Н., Силантьева Т.А., Дюрягина О.В., Борзунов Д.Ю. Морфологические особенности регенерации костной ткани при экспериментальном моделировании рефрактуры длинных трубчатых костей в периоде их роста. *Гений ортопедии*. 2019;25(4):555-560 [Kosimov A.A., Khodzhanov I.Iu., Gorbach E.N., Silant'eva T.A., Diuriagina O.V., Borzunov D.Yu. Morphological features of bone regeneration in simulated refracture of growing long bones. *Genij ortopedii*. 2019;25(4):555-560 (in Russ.)]. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-555-560. EDN: RIAVDP.
3. Warner J.O. Artificial food additives: hazardous to long-term health? *Arch Dis Child*. 2024;109(11):882-885. DOI: 10.1136/archdischild-2023-326565
4. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. DOI: 10.3390/cells9092073
5. Лузин В.И., Фастова О.Н., Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Заболотная С.В. Гистологическое строение проксимального метафизарного хряща плечевой кости у крыс после шестидесятидневного введения тартразина. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(1):150-157 [Luzin V.I., Fastova O.N., Morozov V.N., Morozova E.N., Zabolotnaya S.V. Histological structure of proximal metaphyseal cartilage of humerus in rats after 60-day tartrazine administration]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020;(1):150-157 (in Russ.)]. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-150-157
6. Öztürk O., Dikici Y., Gür Ö., Ocak M., Doğanyığit Z., Okan A., Arıkan Söylemez E.S., et al. Evaluation of the effect of tartrazine on the offspring rats in an in vivo experimental model. *Food Sci Nutr*. 2024;12(11):9162-9174. DOI: 10.1002/fsn3.4485

7. Agidigbi T.S., Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(14):3576. DOI: 10.3390/ijms20143576
8. Cicek E., Cakmak E. Hydrogen peroxide induced oxidative damage on mineral density and mechanical properties of bone. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2018;61:e18180043. DOI: 10.1590/1678-4324-2018180043
9. Riegger J., Schoppa A., Ruths L., Haffner-Luntzer M., Ignatius A. Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: a narrative review. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):76. DOI: 10.1186/s11658-023-00489-y
10. Yoshikawa T., You F. Oxidative Stress and Bio-Regulation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3360. DOI: 10.3390/ijms25063360
11. Bai S., Zhang M., Tang S., Li M., Wu R., Wan S., Chen L., Wei X., Feng S. Effects and Impact of Selenium on Human Health, A Review. *Molecules*. 2024;30(1):50. DOI: 10.3390/molecules30010050

Поступила в редакцию 11.09.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Новик Е.С., Морозов В.Н. Особенности гистологического строения, химического и элементного состава регенерата, формирующегося в большеберцовой кости после длительного воздействия тартразина и коррекции селенитом натрия. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):29–41. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/04. EDN: ISAYKS.

FEATURES OF THE HISTOLOGICAL STRUCTURE, CHEMICAL AND ELEMENTAL COMPOSITION OF THE REGENERATE FORMED IN THE TIBIA AFTER PROLONGED EXPOSURE TO TARTRAZINE AND CORRECTION WITH SODIUM SELENITE

© Novik E.S., Morozov V.N.

Belgorod State National Research University (NRU BelSU)

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

Objective – to study the histological structure, chemical and elemental composition of the tibial regenerate after 60-day exposure to tartrazine at different times of bone healing, as well as to establish the possible effectiveness of sodium selenite.

Materials and methods. The experiment was carried out on ninety mature white male rats. For 60 days, rats were daily intragastrically injected with 1 ml of saline solution (Fiz+Def group) or a similar volume of tartrazine solution at a dose of 750 mg/kg in isolation (T750+Def group) or combined with intramuscular administration of selenase (T750Sel+Def group). On the day 61 of the experiment, a tibial fracture was simulated by applying a through defect. The histological structure of bone regenerate was studied by light microscopy and morphometry. The content of water, organic, and mineral substances in the regenerate was determined by the weight method. The content of calcium, magnesium, and zinc in bone ash was determined by atomic absorption spectrometry.

Results. In the T750+Def group, the most pronounced changes relative to the Fiz+Def group were recorded on the 15th and 24th days of the experiment. The area of the regenerate granulation tissue was higher by 118,06% and 84,89%, the area of woven bone, lamellar bone was lower by 28,79% and 24,13%. The water content was higher by 4,50% and 12,91%, the organic matter content – by 7,00% and 7,49%, calcium content – by 6,67% and 5,89%, zinc content – by 16,04% and 10,56%. In the T750Sel+Def group, the parameter values rose to the control values faster than in the T750+Def group. An increase in the area of woven and lamellar bones was found by 23,37% and 24,90% on 24th day, the content of calcium and zinc – by 7,14%, 10,13% and 5,35%, 10,35% on 15th and 24th days.

Conclusion. Sixty-day exposure to tartrazine at a dose of 750 mg/kg changes the histological structure, chemical, and elemental composition of the regenerate at different times of its formation, and the introduction of selenase with it reduces their severity.

Keywords: tibia; regenerate; histological structure; chemical and elemental composition; tartrazine; selenase.

Novik Ekaterina S. – Laboratory Assistant at the Department of Human Anatomy and Histology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0007-7489-0260. E-mail: sidekser@mail.ru (corresponding author)

Morozov Vitaliy N. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1169-4285. E-mail: vitaliymorozov85@mail.ru

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

SI «Saint Luka Lugansk State Medical University», Bioethics Commission, 25.03.2022, Protocol № 2.

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

Novik E.S. – search and analysis of literature, conducting an experiment, interpretation of research results, statistical data processing, writing the text of the article; Morozov V.N. – development of the concept, design of the study, editing of the text of the article.

Received 11.09.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Novik E.S., Morozov V.N. Features of the histological structure, chemical and elemental composition of the regenerate formed in the tibia after prolonged exposure to tartrazine and correction with sodium selenite. *Humans and their health*. 2026;29(1):29–41. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/04. EDN: ISAYKS.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ЛЕЧЕНИЯ

© Новикова Л.А., Донцова Е.В., Кураносов А.Ю., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Воронькова Н.А.

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

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

Цель – изучение динамики показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и метаболическим синдромом при комплексном лечении с применением тофацитиниба и различных видов физиотерапевтического воздействия.

Материалы и методы. Работа выполнена с участием 230 больных псориатическим артритом с признаками метаболического синдрома (средний возраст $55,3 \pm 7,0$ лет; 111 мужчин и 119 женщин). Пациенты были распределены на пять групп: первая группа получала стандартную медикаментозную терапию (Ст), вторая – Ст и тофацитиниб (Тоф+Ст), третья – Ст и надвенное лазерное облучение крови (НЛОК+Ст), четвертая – Ст и фототерапию (Фт+Ст), пятая – комбинированное лечение (Тоф+НЛОК+Фт+Ст). Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ФНО- α и ИНФ- γ в сыворотке крови больных определяли методом иммуноферментного анализа до лечения, а также через 3 и 6 месяцев от его начала.

Результаты. Установлено, что стандартное лечение не вызывало достоверных изменений всех исследованных показателей на всех сроках наблюдения. В остальных группах через 3 месяца после начала лечения наблюдалось достоверное снижение в крови уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ на фоне повышения содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 при наибольшей выраженности в группе Тоф+НЛОК+Фт+Ст. В данной группе показатели содержания цитокинов достоверно отличались от таковых при остальных видах лечения на всех сроках наблюдения. Данный факт может свидетельствовать о суммации эффектов различных видов лечебного воздействия при воздействии на разные патогенетические звенья заболевания. При этом во всех группах больных не выявлено достоверных различий при сравнении их показателей через 3 и 6 месяцев после начала лечения, что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в их динамике в течение данного периода.

Заключение. Использование только стандартного лечения у больных псориатическим артритом с метаболическим синдромом не изменяло уровни в крови исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Применение дополнительного медикаментозного (тофацитиниб) и немедикаментозного (лазеротерапия, фототерапия) воздействий на фоне стандартной терапии вызывало достоверные изменения исследованных показателей на всех сроках наблюдения при наиболее выраженном эффекте в подгруппе больных с комплексным применением наряду со стандартным лечением тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии.

Ключевые слова: псориатический артрит; метаболический синдром; цитокины; лечение; тофацитиниб; надвенное лазерное облучение крови; фототерапия.

Новикова Любовь Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348. E-mail: novla17@inbox.ru (автор, ответственный за переписку).

Донцова Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120. E-mail: ledn89@mail.ru

Кураносов Андрей Юрьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко г. Воронеж. ORCID iD: 0009-0008-1394-6731. E-mail: bigis1301@mail.ru

Борзунова Лариса Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: lnborzunova@mail.ru

Бахметьев Андрей Алексеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: /0009-0001-0548-8944. E-mail: adrbmv@yandex.ru

Воронькова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-3716-233X. E-mail: shurinova-nata@mail.ru

В настоящее время псориаз рассматривается как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов [1]. Одним из наиболее клинически значимых проявлений системного характера воспаления при псориазе является поражение суставов – псориатический артрит (ПсА) [2].

Псориаз и ПсА считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых

происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ряда хемокинов [3]. Одним из частых коморбидных состояний при псориазе является метаболический синдром (Мс), который значительно чаще встречается у больных псориазом по сравнению с общей популяцией [4-8].

Раскрытие гетерогенных патогенетических механизмов ПсА позволило обосновать применение биологических и низкомолекулярных препаратов, способных сдерживать прогрессирование поражения костно-суставных тканей и повышать качество жизни пациентов [9]. Открытие ключевой роли системы ИЛ-23/ИЛ-17 при ПсА привело к разработке новых таргетных методов лечения псориатической болезни, основанных на целенаправленном применении синтетических ингибиторов янус-киназы (JAK) [10]. Ингибирование JAK может подавлять/ослаблять сигнальные эффекты множества цитокинов и факторов роста на клетки-мишени. Первым ингибитором янус-киназ, зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и ПсА, стал тофацитиниб – селективный иммунодепрессант, ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 типа и в меньшей степени тирозин-киназу-2, что модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, результатом чего является подавление воспалительного процесса, лежащего в основе иммуновоспалительных заболеваний. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении артрита [11].

Важно отметить, что широко используемые в лечении заболеваний суставов физиотерапевтические методы способны уменьшить болевой синдром, мышечный спазм, воспалительные процессы, улучшить микроциркуляцию и трофику тканей [12]. Так, фототерапия с использованием ультрафиолетовых волн является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения псориаза благодаря снижению активности дендритных клеток и ингибированию активации Т-лимфоцитов-эффекторов [13]. В практике широкое распространение получили методы узкоспектральной УФВ-терапии с пиком эмиссии на длине волны 311 нм. Однако, несмотря на то, что эффективность УФВ-терапии убедительно доказана при лечении пациентов с псориазом, при ПсА имеются лишь единичные сообщения о применении данной методики [14]. Также достаточно перспективным является применение комплексной терапии больных с ПсА с применением методик лазеротерапии, обладающей уникальными патогенетическими механизмами действия [12]. Широко применяется в лечении пациентов низкоинтенсивное лазерное излучение [15], обладающее иммунокорректирующим действием [16]. Однако до сих пор не изучена эффективность комплексной терапии псориатического артрита с применением наряду со стандартной медикаментозной терапией JAK-ингибитора тофацитиниба, а также фото- и лазеротерапии.

Целью данной работы являлось изучение динамики показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и

метаболическим синдромом при комплексном лечении с применением тофацитиниба и различных видов физиотерапевтического воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 375 человек (на основании добровольного согласия), из которых 230 больных псориатическим артритом с признаками метаболического синдрома (средний возраст $55,3 \pm 7,0$ лет; 111 мужчин и 119 женщин). Критериями включения больных в исследование являлись возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз «вульгарный псориаз и псориатический артрит», обострение заболевания на момент обследования, наличие рецидивов Пс и ПсА не менее трех раз в год, наличие не менее пяти болезненных и пяти припухших суставов, отсутствие базисной терапии ПсА в течение 28 дней до включения в исследование, наличие сопутствующего метаболического синдрома, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: возраст моложе 18 лет, атипичные формы Пс (пустулезный, эритродермический, экссудативный), наличие сопутствующих тяжелых инфекционных и соматических заболеваний в стадии декомпенсации, заболевания нервной системы с нарушенной возбудимостью, заболевания кроветворной системы, гипертиреоз, беременность во всех сроках и период грудного вскармливания, фотодерматозы и повышенная чувствительность к солнечным лучам, психические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, применение иммуностимулирующих средств в последние 30 дней до начала исследования, вероятная неспособность больного выполнить требования протокола, противопоказания к назначению лекарственных препаратов, лазерной терапии и узкополосного средневолнового излучения (УФВ-311 нм), алкогольная или лекарственная зависимость. Больные находились на лечении в дерматологическом и терапевтическом отделениях круглосуточного стационара.

В зависимости от вида лечения все больные с ПсА и Мс методом простой рандомизации были разделены на 5 групп. Первая группа (45 больных) получали только стандартную медикаментозную терапию (Ст), во второй группе (46 больных) наряду со стандартной терапией получали тофацитиниб (Тоф+Ст), в третьей группе (47 больных) проводили стандартную медикаментозную терапию и надвенное лазерное облучение крови (НЛОК+Ст), в четвертой группе (47 больных) – стандартное медикаментозное лечение и фототерапию (Фт+Ст), в пятой группе (45 больных) – комбинированное лечение, включающее стандартную медикаментоз-

ную терапию, тофацитиниб, надвенное лазерное облучение крови и фототерапию (Тоф+НЛОК+Фт+Ст).

Стандартная медикаментозная терапия псориаза согласно клиническим рекомендациям по лечению псориаза (2008 г.) и псориатического артрита (2017 г.) включала нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, метотрексат, фолиевую кислоту, средства для наружного применения (топические глюкокортикоидные комбинированные препараты) на пораженные участки кожи.

В лечении больных псориатическим артритом использован препарат «Тофацитиниб» (3-[(3R,4R)-4-метил-3-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-3-оксoproпанитрил) производства (АксельФарм, ООО (Россия)), прием которого в таблетированной форме осуществлялся внутрь в дозе 10 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи на протяжении 6 месяцев.

Для проведения лазеротерапии использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» (НИЦ «Матрикс», Россия). Проводили надвенное лазерное облучение крови (в проекции локтевых сосудов) по модифицированной методике «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009). Лазеротерапию применяли со 2-го дня поступления больного в стационар, после уточнения диагноза, степени тяжести заболевания и выявления противопоказаний к лечению, по правилам, предусмотренным «Санитарными нормами устройства и эксплуатации лазеров № 5804 - 91» (1992). Соблюдая хронобиологический подход в лечении больных, процедуры проводили 1 раз в сутки, в одно и то же время 2 часа с учетом циркадного ритма.

Надвенное лазерное облучение крови (НЛОК) проводили с помощью излучающей головки КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 нм и лазерным излучением красного диапазона ($\lambda=0,89$ нм). Курс терапии составлял 30 процедур через день при длительности процедуры 20 минут (по 10 минут для каждой длины волны).

Фототерапию в виде узкополосного средневолнового излучения 311 нм (УФБ-311 нм) проводили с использованием аппарата Dermalight 1000 (Германия). Предварительно для расчета минимальной дозы облучения определялся тип кожи пациента. Общий курс лечения составлял 30 сеансов, проводимых через день.

Уровни интерлейкинов (ИЛ) 1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -13, -17, -18, -23, ФНО- α и ИНФ- γ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) перед началом лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA ver. 12.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли критерий Шапиро-Уилка ($n < 50$) и критерий Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Показатели с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. При распределении отличным от нормального данные представлены в виде Me [25%; 75%] (медиана; верхняя и нижняя квартили). Для сравнения независимых выборок в случае нормального распределения признака использовали t -критерий Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, применяли U -критерий Манна-Уитни (две группы) или критерий Краскела-Уоллиса с последующей корректировкой Дана (три и более группы). Для сравнения зависимых групп в зависимости от типа распределения применяли t -критерий Стьюдента либо непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение долей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона либо точного метода Фишера. Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что лечение больных стандартной терапией не повлияло на уровни исследованных провоспалительных цитокинов в крови (табл. 1). При этом концентрация ИЛ-1 β в крови больных в подгруппе НЛОК+Ст через 3 месяца лечения достоверно снижалась на 26,9% и на 6-й месяц – на 26,7%. Еще более значимое уменьшение концентрации ИЛ-1 β имело место в подгруппах Фт+Ст (снижение соответственно на 46,4% и 47%) и Тоф+Ст (соответственно на 59,3% и 59,1%). В подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст отмечалось наиболее выраженное уменьшение уровня ИЛ-1 β на 72,2% через 3 месяца лечения и на 71,6% – на 6-й месяц. Достоверное снижение концентрации ИЛ-6 наблюдалось в подгруппах НЛОК+Ст (на 24,6% через 3 месяца лечения, 24,5% – через 6 месяцев), Фт+Ст (соответственно на 49,1% и 50,1%), Тоф+Ст (на 67,6% и 66,9%). Наиболее низкий уровень ИЛ-6 наблюдался при проведении комбинированной терапии Тоф+НЛОК+Фт+Ст: через 3 месяца лечения снижение составило на 79,5%, через 6 месяцев – на 80,2%. В подгруппах Тоф+Ст, НЛОК +Ст, Фт+Ст и Тоф+НЛОК+Фт+Ст также отмечено снижение уровня ИЛ-8 на всех сроках наблюдения. При этом наиболее значительные сдвиги наблюдались при применении тофацитиниба (через 3 и 6 месяцев соответственно на 64,9% и 65,4%) и комбинированном медикаментозном и

Таблица 1

Table 1

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИНФ- γ в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

The content of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α and INF γ in the blood serum of patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome during various types of treatment, Me [Q1; Q3]

Показатель Indicator	Срок исследования Term	Ст	Тоф+Ст	НЛОК+Ст	Фт+Ст	Тоф+НЛОК+ Фт+Ст
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	До лечения Before treatment	4.93 [4.68;5.12]	4.92 [4.65;5.06]	4.9 [4.69;5.12]	4.91 [4.69;5.19]	4.93 [3.22;5.13]
	3 месяца 3 month	4.93 [4.71;5.09]	2.0 [1.96;2.06]*	3.58 [3.37;3.7]*	2.63 [2.53;2.8]*	1.37 [1.29;1.49]*
	6 месяцев 3 months	4.96 [4.71;5.08]	2.01 [2.05;2.18]*	3.59 [3.39;3.83]*	2.6 [2.47;2.84]*	1.4 [1.3;1.49]*
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	До лечения Before treatment	16.7 [14.24;18.9]	15.47 [13.78;16.65]	15.74 [13.96;16.87]	15.51 [13.89;17.07]	15.99 [14.12;17.25]
	3 месяца 3 month	15.57 [14.41;16.37]	5.01 [4.83;5.19]*	11.87 [11.32;12.63]*	7.9 [6.68;8.99]*	3.28 [3.14;3.45]*
	6 месяцев 3 months	15.5 [14.25;16.17]	5.12 [5.03;6.49]*	11.89 [10.2;13.66]*	7.6 [6.79;7.96]*	3.16 [2.13;4.6]*
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	До лечения Before treatment	16.06 [13.36;19.73]	16.66 [13.97;18.97]	15.95 [13.14;18.34]	17.11 [12.53;19.63]	17.3 [13.44;19.74]
	3 месяца 3 month	16.79 [13.02;19.03]	5.85 [3.16;7.23]*	13.98 [12.99;15.37]*	9.43 [7.02;10.83]*	3.36 [2.46;4.31]*
	6 месяцев 3 months	17.1 [13.56;18.75]	5.76 [3.28;7.41]*	14.02 [13.45;16.67]*	9.45 [7.58;10.85]*	3.33 [3.1;3.54]*
ФНО- α , пг/мл TNF α , pg/ml	До лечения Before treatment	22.13 [20.5;24.17]	22.67 [20.01;24.37]	22.39 [20.68;24.55]	23.33 [20.68;25.15]	22.43 [20.55;23.36]
	3 месяца 3 month	21.81 [19.25;24.45]	6.8 [4.19;7.91]*	12.42 [9.26;14.25]*	8.82 [7.6;9.26]*	5.08 [3.8;5.69]*
	6 месяцев 3 months	21.49 [18.78;24.13]	7.49 [6.73;8.31]*	12.22 [10.79;14.29]*	8.92 [7.59;10.76]*	5.05 [4.03;5.59]*
ИНФ- γ , пг/мл INF- α , pg/ml	До лечения Before treatment	38.31 [35.72;40.63]	37.43 [34.74;39.37]	38.14 [35.22;40.19]	37.71 [35.53;39.73]	37.74 [34.4;39.57]
	3 месяца 3 month	37.46 [35.04;39.75]	19.36 [17.52;22.14]*	31.74 [30.01;33.59]*	23.66 [21.35;25.88]*	14.63 [12.83;17.97]*
	6 месяцев 3 months	36.96 [34.45;39.94]	19.52 [17.44;21.69]*	32.99 [30.41;34.93]*	23.31 [20.84;26.98]*	14.72 [12.76;17.6]*

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Note: * – $p < 0.05-0.001$ compared to pre-treatment values.

немедикаментозном лечении Тоф+НЛОК+Фт+Ст (соответственно на 80,6% и 80,8%).

Использование лазеротерапии и фототерапии достоверно уменьшало концентрацию ФНО- α соответственно через 3 месяца лечения на 44,5% и 62,2%, через 6 месяцев – на 45,4% и 61,8%, применение тофацитиниба вызывало еще более значительное снижение его уровня (соответственно на 70% и 67%), а наименьшие уровни наблюдались в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст (уменьшение соответственно на 77,4% и 77,5%).

Сходная с предыдущими цитокинами динамика наблюдалась и для уровня ИНФ- γ . Так, в подгруппе НЛОК+Ст наблюдалось уменьшение концентрации в крови ИНФ- γ к концу трехмесячного срока лечения на 16,8% относительно исходного уровня и на 13,5% через 6 месяцев, в подгруппе НЛОК+Ст соответственно на 37,3% и 38,2%, в подгруппе Тоф+Ст – на 48,3% и 47,8%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст отмечались наиболее значительное уменьшение – на 61,2% и 61%.

Содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови больных при стандартном лечении не изменялось на всех сроках наблюдения (табл. 2). Дополнение стандартного лечения низкоинтенсивным лазерным облучением крови вызывало у пациентов достоверное снижение уровня ИЛ-2 на 27,9% через 3 месяца лечения и на 26,5% через 6 месяцев, в подгруппе Фт+Ст соответственно на 43,3% и 42,9%, в подгруппе Тоф+Ст соответственно на 54,2% и 51,7, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст на 67% и 67,1%.

Изменение уровней противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 свидетельствует о том, что в подгруппах с дополнительным использованием тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии на фоне стандартного лечения отмечалось различной степени выраженности увеличение в крови концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 ($p < 0,05-0,001$) в сравнении с их значениями до начала лечения. Так, сочетание НЛОК со стандартным лечением сопровождалось повышением уровней данных цитокинов к концу трехмесячного срока лечения соответственно на 14,2% и на 28,4%, через 6 месяцев лечения – соответственно на 13,2% и 29,7%, включение фототерапии способствовало увеличению содержания

ИЛ-4 и ИЛ-10 соответственно на 34,9% и 54,4% через 3 месяца и на 32,1% и 52,9% через 6 месяцев. Применение тофацитиниба вызвало повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 на 47,4% и 76,9% к концу 3-го месяца лечения и на 45,6% и 81,7% соответственно через 6 месяцев лечения. В наибольшей степени исходные уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 повысились через 3 месяца лечения в подгруппе комбинированной терапии (Тоф+НЛОК+Фт+Ст) на 73,2% и 123,5% соответственно. Аналогичная динамика данного параметра прослеживалась и через 6 месяцев лечения – увеличение на 75,9% и 119% соответственно.

Стандартная терапия также не сопровождалась значимым снижением содержания в крови ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИЛ-23 (табл. 3). Вместе с тем в остальных подгруппах наблюдались их статистически значимые изменения. Так, в подгруппе НЛОК+Ст через 3 месяца лечения отмечалось снижение в крови уровня ИЛ-13 на 23,3% и через 6 месяцев – на 23%, в подгруппе Фт+Ст соответственно на 31,9% и 31,8% соответственно, в подгруппе Тоф+Ст – на 40,8% и 39,1%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст – на 51,2% и 50,3%.

Таблица 2

Table 2

Содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

The content of IL-2, IL-4 and IL-10 in the blood serum of patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome PsA with Ms in various types of treatment, Me (Q1-Q3)

Показатель Indicator	Срок исследования Term	Ст	Тоф+Ст	НЛОК+Ст	Фт+Ст	Тоф+НЛОК+ Фт+Ст
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	До лечения Before treatment	30.96 [30.21;32.3]	31.53 [30.29;32.3]	31.05 [29.98;32.69]	31.32 [30.29;33.36]	31.27 [30.28;32.91]
	3 месяца 3 month	30.86 [30.22;31.93]	14.45 [14.02;14.55]*	22.38 [22.13;22.6]*	17.75 [17.51;18.15]*	10.32 [9.87;10.4]*
	6 месяцев 3 months	31.27 [30.7;32.33]	15.24 [14.99;15.47]*	22.83 [22.27;23.27]*	17.87 [17.39;18.35]*	10.29 [10.01;10.37]*
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	До лечения Before treatment	1.1 [1.04;1.2]	1.14 [1.08;1.21]	1.13 [1.03;1.23]	1.09 [0.99;1.18]	1.12 [1.02;1.19]
	3 месяца 3 month	1.09 [0.89;1.41]	1.68 [1.51;1.88]*	1.29 [1.02;1.53]*	1.47 [1.36;1.75]*	1.94 [1.78;2.08]*
	6 месяцев 3 months	1.15 [0.89;1.38]	1.66 [1.52;2.08]*	1.28 [1.17;1.77]*	1.44 [1.4;1.85]*	1.97 [1.83;2.03]*
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	До лечения Before treatment	4.58 [4.41;4.91]	4.59 [4.39;4.97]	4.65 [4.34;4.88]	4.54 [4.42;4.84]	4.52 [4.26;4.75]
	3 месяца 3 month	4.63 [4.27;5.19]	8.12 [7.62;8.99]*	5.97 [5.55;6.4]*	7.01 [6.39;7.49]*	10.1 [9.94;10.31]*
	6 месяцев 3 months	4.67 [4.29;4.91]	8.34 [7.86;8.73]*	6.03 [5.95;6.59]*	6.94 [6.3;7.25]*	9.9 [9.72;10.2]*

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Note: * – $p < 0.05-0.001$ compared to pre-treatment values.

Таблица 3

Table 3

Содержание ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИЛ-23 в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

Serum levels of IL-13, IL-17, IL-18 and IL-23 in patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome PsA with Ms during various types of treatment, Me [Q1; Q3]

Показатель Indicator	Срок исследования Term	Ст	Тоф+Ст	НЛОК+Ст	Фт+Ст	Тоф+НЛОК+ Фт+Ст
ИЛ-13, пг/мл IL-13, pg/ml	До лечения Before treatment	74.91 [71.75;79.69]	73.49 [69.78;76.35]	73.75 [68.46;77.87]	74.51 [67.68;79.91]	74.7 [69.66;80.25]
	3 месяца 3 month	73.91 [70.36;77.78]	43.5 [41.15;45.71]*	56.59 [54.2;58.87]*	50.76 [49.1;52.43]*	36.45 [34.55;38.92]*
	6 месяцев 3 months	75.15 [72.85;77.4]*	44.74 [41.52;46.46]*	56.78 [53.36;60.07]*	50.81 [49.56;53.89]*	37.16 [34.76;39.37]*
ИЛ-17, пг/мл IL-17, pg/ml	До лечения Before treatment	22.93 [20.92;24.82]	22.83 [20.99;25.83]	22.8 [20.71;25.09]	22.63 [20.67;24.11]	22.85 [20.93;26.21]
	3 месяца 3 month	22.81 [20.59;24.77]	9.97 [8.77;12.74]*	16.52 [14.67;18.94]*	13.7 [11.62;16.62]*	8.07 [7.95;9.17]*
	6 месяцев 3 months	20.98 [18.55;23.24]*	10.9 [8.84;12.69]*	16.49 [14.14;18.81]*	14.56 [11.92;16.31]*	8.09 [7.04;9.18]*
ИЛ-18, пг/мл IL-18, pg/ml	До лечения Before treatment	358.3 [335.9;376.8]	359.4 [323.1;387.3]	356.3 [337.7;370.6]	358.5 [329.1;377.2]	359.4 [330.9;384.1]
	3 месяца 3 month	358.8 [334.9;374.4]*	249.1 [239.4;279.1]*	316.1 [298.8;341.7]*	280.1 [249.6;304.6]*	215.3 [206.1;238.0]*
	6 месяцев 3 months	358.9 [327.3;384.8]*	249.5 [215.1;284.2]*	316.2 [301.1;332.8]*	283.3 [260.8;310.6]*	225.4 [206.5;245.9]*
ИЛ-23, пг/мл IL-23, pg/ml	До лечения Before treatment	37.86 [35.37;40.37]	37.03 [34.87;39.75]	37.18 [35.22;39.35]	38.1 [35.1;42.23]	37.88 [35.66;39.86]
	3 месяца 3 month	37.04 [34.86;39.15]*	22.2 [19.6;24.64]*	32.69 [30.85;33.18]*	26.52 [24.61;29.61]*	16.72 [16.5;16.92]*
	6 месяцев 3 months	37.07 [34.09;39.92]*	22.48 [20.99;24.11]*	33.1 [32.5;35.33]*	27.29 [25.22;30.78]*	16.67 [14.25;18.3]*

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Note: * – $p < 0.05-0.001$ compared to pre-treatment values.

Снижение уровня ИЛ-17 через 3 и 6 месяцев после начала лечения в подгруппе НЛОК+Ст составило соответственно на 27,5% и 27,7%, в подгруппе Фт+Ст – на 39,5% и 35,7%, в подгруппе Тоф+Ст – на 56,3% и 52,3%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст снижение было наибольшим – на 64,7% и 64,6%.

Также отмечено статистически значимое снижение относительно состояния до лечения уровня ИЛ-18 во всех группах с дополнительным медикаментозным и физиотерапевтическим лечением. При этом в подгруппе Фт+Ст наблюдалось наименьшее снижение уровня данного цитокина, а при комбинированном лечении в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст – наибольшее. Близким по характеру к динамике предыдущих цитокинов было и изменение содержания ИЛ-23. В частности, в наименьшей степени снижение его уровня относительно

значений до лечения отмечалось при лазеротерапии на 12,1% через 3 месяца лечения и на 11% через 6 месяцев. Дополнительное использование фототерапии способствовало более выраженному снижению уровня ИЛ-23 соответственно на 30,4% и 28,4%. Применение тофацитиниба способствовало еще большему его снижению на 40% и 39,3%. Наиболее выраженное снижение относительно исходных значений уровня ИЛ-23 имело место в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст: через 3 месяца лечения на 55,9% и на 56% – через 6 месяцев.

Во всех подгруппах больных не выявлено достоверных различий при сравнении между собой уровней цитокинов через 3 и 6 месяцев после начала лечения, что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в их динамике в течение данного периода наблюдения. Следовательно, значимые изменения исследованных

показателей цитокинового статуса наблюдались у больных Пс и Мс в первые 3 месяца после начала лечения и в последующий период существенно не изменялись.

Установленная в работе наибольшая степень изменения уровней цитокинов в подгруппе с комплексным лечением Тоф+НЛОК+Фт+Ст нашла отражение при их сравнении у больных с различными видами терапии. Установлено, что в данной группе показатели содержания цитокинов достоверно отличались от таковых при остальных видах лечения на всех сроках наблюдения. Данный факт может свидетельствовать о суммации эффектов различных видов лечебного воздействия при воздействии на разные патогенетические звенья заболевания.

Полученные в работе результаты в целом согласуются с данными литературы и способствуют расширению существующих представлений о характере изменений цитокинового профиля у больных псориатическим артритом в сочетании с метаболическим синдромом при различных видах медикаментозного и немедикаментозного лечения. Известно, что важнейшим звеном иммунопатогенеза ПсА является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [17]. При этом заболевании наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах ПсА. Прежде всего следует отметить значительную экспрессию цитокинов-регуляторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8), регуляторов Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-10, ИЛ-18), регуляторов В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), а также ИЛ-17 и ИЛ-23. [18, 19]. Следует отметить, что ведущее значение в формировании острого воспаления суставов, в том числе при ПсА, имеют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [20, 21].

ИЛ-1 β является одним из важных регуляторов воспаления за счет активации Т- и В-лимфоцитов, синтеза молекул адгезии и ИЛ-8, индукции деструкции тканей суставов при артритах [20]. При ПсА интерлейкин-1 β рассматривают как фактор неблагоприятного прогноза для развития полиартикулярной формы ПсА. В биоптатах синови и кожи при псориазе обнаруживают высокий уровень ИЛ-1 β , интерлейкина-10, интерлейкина-2. Следует отметить неоднозначность литературных данных, касающихся оценки содержания ИЛ-1 β у больных ПсА с различной длительностью и при различных вариантах течения болезни, что определяет актуальность изучения динамики содержания ИЛ-1 β у пациентов с полиартритической (ревматоидоподобной) формой ПсА.

При ПсА определяются высокие уровни ИЛ-2, который влияет на пролиферацию кератиноцитов [22]. Несомненная роль в патогенезе

ПсА принадлежит ИЛ-6 [21], особенно в развитии острых синовитов при ПсА [23]. При ПсА ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 β и ФНО- α , вызывает гиперпролиферацию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. Доказана взаимосвязь между сывороточным уровнем ИЛ-6 и тяжестью ПсА [24].

ФНО- α путем активации факторов транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИНФ- γ , ИЛ-8. [25]. Также в патогенезе ПсА установлено участие ИНФ- γ и изучается экспрессия цитокинов, регулирующих его уровень – ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-23 [26, 27]. При ПсА обнаруживается повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ в подлежащем слое и периваскулярных областях синови и в пораженной псориазом коже [28].

Одним из аспектов иммунопатогенеза при ПсА считают стимуляцию роста эндотелиальных клеток и неоангиогенез в синовии и на участках пораженной псориазом кожи [29]. Эти процессы регулируются ФНО- α , ИЛ-6, сосудисто-эндотелиальным фактором роста [30].

ИЛ-8 может стимулировать ангиогенез, являющийся одним из основных факторов прогрессирования хронического артрита, путем активации пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Кроме того, ИЛ-8 способен модулировать продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками [31].

Показано, что уровень ИЛ-8 при ПсА коррелирует с концентрацией СРБ и гаптоглобина [32], что позволяет считать ИЛ-8 фактором, отражающим клиническую активность заболевания.

При ПсА также отмечено повышенное содержание ИЛ-10, причем его уровень в синовиальной жидкости и синовии больных с ПсА выше, чем в крови, что можно объяснить сниженным его катаболизмом или повышенным внутрисуставным синтезом [33]. Считается, что ИЛ-10 может обладать протективным эффектом вследствие индукции тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ [23]. Известно, что ИЛ-10 является полипотентным цитокином и оказывает воздействие на различные клеточные популяции, прежде всего на иммунные и эпителиальные клетки. В настоящее время доказан антипсориатический эффект ИЛ-10, установлено, что при длительном его применении уменьшается частота рецидивов и увеличивается «светлый» промежуток в течении псориаза [34].

При ПсА установлено и повышенное содержание ИЛ-13, который оказывает плеiotропные эффекты на различные клетки – моноциты, В-лимфоциты, кератиноциты и играет важную

роль в раннем воспалительном процессе при псориазе. В сыворотке крови больных ПсА отмечено повышение уровней ИЛ-17 [35], а в синовиальной жидкости выявлено преобладание ИЛ-18. Отмечено, что уровень ИЛ-18 коррелирует с активностью ПсА, что подтверждает его участие в патогенезе заболевания [36]. Роль ИЛ-23 в развитии ПсА и псориаза в настоящее время считается более значимой, чем ИЛ-12 [37], что подтверждается более выраженной экспрессией p19 субъединицы ИЛ-23 по сравнению с экспрессией субъединицы p40, одинаковой у ИЛ-12 и ИЛ-23 [38].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что использование только стандартного лечения у больных с ПсА и Мс не изменяло уровни в крови исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Включение дополнительного медикаментозного (тофацитиниб) и немедикаментозного (лазеротерапия, фототерапия) воздействий на фоне стандартной терапии вызывало достоверные сдвиги в показателях цитокинового статуса при наиболее выраженном эффекте в подгруппе больных с комплексным применением наряду со стандартным лечением тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии.

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

Новикова Л.А. – концепция и дизайн; Донцова Е.В. – концепция и дизайн, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Куранов А.Ю. – анализ данных и интерпретация результатов; Бахметьев А.А., Борзунова Л.Н. – анализ литературных данных и статистическая обработка; Воронкова Н.А., Карпишин А.В. – написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрова М.С., Сухова Т.Е. Пациенты с псориазом на приеме у дерматолога. *Opinion Leader*. 2021;(1):56-67 [Petrova M.S., Sukhova T.E. Patients with psoriasis at a dermatologist's appointment. *Opinion Leader*. 2021;(1):56-67 (in Russ.)]. EDN: JDVZRJ.
- Alinaghi F., Calov M., Kristensen L.E., Gladman D.D., Coates L.C., Jullien D., Gottlieb A.B., Gisondi P. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. DOI: 10.3390/ijms24054901.
- Gisondi P., Tessari G., Conti A., Piaserico S., Schianchi S., Peserico A., Giannetti A., Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x.
- Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., Papenfuss J., Hansen C.B., Callis K.P., Krueger G.G. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1527.
- Malesci D., Valentini G., La Montagna G. La sindrome metabolica nelle malattie reumatiche infiammatorie [Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases]. *Reumatismo*. 2006 Jul-Sep;58(3):169-176. DOI: 10.4081/reumatismo.2006.169. (in Ital.).
- Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614-621. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.11.1079.
- Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5-21. DOI: 10.1080/09546630701364768.
- Hagège B., Tan E., Gayraud M., Fautrel B., Gossec L., Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: a systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1818-1825. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa030.
- Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янускиназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):41-47 [Novikov P.I., Moiseev S.V. Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):41-47 (in Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-41-47. EDN: IHKKDC.
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79 [Nasonov E., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):62-79 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79. EDN: ZKSSVD.
- Али Л.Х.М. Псориатический артрит (этиопатогенез, диагностика, лечение). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011;(1):95-101 [Ali L.Kh.M. Psoriatic arthritis (etiopathogenesis, diagnosis, treatment). *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2011;(1):95-101 (in Russ.)].
- Яцкова О.С., Анпилогова Е.М. Фототерапия псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022;25(1):29-39 [Yazkova O.S., Anpil-

- ogova E.M. Phototherapy for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2022;25(1):29-39 (in Russ.]. DOI: 10.17816/dv105476. EDN: TCUTUD.
14. Николашина О.Е. Влияние комбинированного применения узкополосной фототерапии и лефлуномида на факторы адаптивного иммунитета при псориазе. *Физиотерапевт*. 2017;(4):69-75 [Nikolashina O.E. Effect of combined application of narrowband UVB phototherapy and leflunomide on factors. *Fizioterapevt*. 2017;(4):69-75 (in Russ.]. EDN: ZUCYPN
15. Боголюбов В.М., Сидоров В.Д. Физиотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(1):3-9 [Bogolyubov V.M., Sidorov V.D. Physiotherapy in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2012;(1):3-9 (in Russ.]. EDN: PGPGOD.
16. Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Васильева Л.В., Орлова Е.В. Влияние комбинированной терапии низкоинтенсивным лазерным излучением и антителами к фактору некроза опухоли- α (артроффон) на клинические и лабораторные показатели у больных с суставным синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2008;7(2):440-444 [Yevstratova Ye.F., Nikitin A.V., Vasil'yeva L.V., Orlova Ye.V. Influence of combined therapy with low intensity laser radiation and anti-tumor necrosis factor- α (artrofoon) on clinical and laboratory estimates of patients with joint disorders. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*. 2008;7(2):440-444 (in Russ.]. EDN: JUQWZH.
17. Mease P.J., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii78-82. DOI: 10.1136/ard.2004.034157.
18. Keller C., Webb A., Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1128-1132. DOI: 10.1136/ard.2003.011023.
19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant, 2008. 552 s. (in Russ.].
20. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А., Климова Н.В., Александрова Е.Н., Эрдес Ш.Ф., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. и др. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(1):27-32 [Korotayeva T.V., Loginova Ye.Yu., Novikov A.A., Klimova N.V., Aleksandrova Ye.N., Erdes Sh.F., Denisov L.N., Nasonov Ye.L. et al. Cytokine profile in psoriatic arthritis: search for relationships with inflammation and blood rheological properties. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(1):27-32 (in Russ.]. EDN: NTFVLP.
21. Li J., Li D., Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2004;24(3):294-296. DOI: 10.1007/BF02832018.
22. Asadullah K., Sabat R., Friedrich M., Volk H.D., Sterry W. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(2):185-192. DOI: 10.2174/1568010043343886.
23. Alenius G.M., Eriksson C., Rantapää Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1):120-123.
24. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C., Ionescu M., Reece R., Barwick T., Emery P., Poole A.R. et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3085-3095. DOI: 10.1002/art.11331.
25. Balding J., Kane D., Livingstone W., Mynett-Johnson L., Bresnihan B., Smith O., FitzGerald O. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1408-1413. DOI: 10.1002/art.10935.
26. Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers -- IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):764-772. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2004.00246.x.
27. Danning C.L., Illei G.G., Hitchon C., Greer M.R., Boumpas D.T., McInnes I.B. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1244-1256. DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1244::AID-ANR7>3.0.CO;2-2.
28. Drouart M., Saas P., Billot M., Cedoz J.P., Tiberghien P., Wendling D., Tousssirot E. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):158-162. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02101.x.
29. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ*. 2002;(1):11 [Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. *RMJ*. 2002;(1):11 (in Russ.]. URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Disfunkciya_endoteliya_i_arterialnaya_gipertoniya_terapiicheskie_vozmozhnosti/
30. Сидигин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практ. медицина, 2009. 303 с. [Sidigin Ya.A., Lukina G.V. Biological therapy in rheumatology. Moscow: Prakt. meditsina, 2009. 303 p. (in Russ.].
31. Yasumoto S., Imayama S., Hori Y. Increased serum level of interleukin-6 in patients with psoriatic arthritis and thrombocytosis. *J Dermatol*. 1995;22(10):718-722. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03908.x.

32. Kane D., FitzGerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(4):292-298. DOI: 10.1007/s11926-004-0041-0.
33. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D., Cappuccio J., Osterland C.K., Looney R.J. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol.* 1998;25(8):1544-1552.
34. Spadaro A., Rinaldi T., Riccieri V., Valesini G., Tacca-ri E. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of pa-tients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(2):174-176. DOI: 10.1136/ard.61.2.174.
35. Rooney T., Murphy E., Benito M., Roux-Lombard P., FitzGerald O., Dayer J.M., Bresnihan B. Synovial tis-sue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1393-1398. DOI: 10.1136/ard.2003.016428.
36. Wei C.C., Chen W.Y., Wang Y.C., Chen P.J., Lee J.Y., Wong T.W., Chen W.C., Wu J.C. et al. Detection of IL-20 and its receptors on psoriatic skin. *Clin Im-munol.* 2005;117(1):65-72. DOI: 10.1016/j.clim.2005.06.012.
37. Tobin A.M., Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bio-Drugs.* 2005;19(1):47-57. DOI: 10.2165/00063030-200519010-00006.
- Поступила в редакцию 21.01.2026
Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Новикова Л.А., Донцова Е.В., Кураносов А.Ю., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Воронькова Н.А. Дина-мика показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и метаболическим синдромом при раз-ных видах лечения. *Человек и его здоровье.* 2026;29(1):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/05. EDN: JHQDNY.

DYNAMICS OF BLOOD CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME DURING DIFFERENT TYPES OF TREATMENT

© Novikova L.A., Dontsova Ye.V., Kuranosov A.Yu., Borzunova L.N., Bakhmet'yev A.A., Voron'kova N.A.

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

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

Objective – to study the dynamics of blood cytokine profile parameters in patients with psoriatic arthritis and metabolic syndrome during complex treatment with tofacitinib and various types of physiotherapy.

Materials and methods. The study involved 230 patients with psoriatic arthritis with signs of metabolic syndrome (mean age 55.3 ± 7.0 years; 111 men and 119 women). The patients were divided into five groups: the first group received standard drug therapy (Ct), the second group received Ct and tofacitinib (Top+Ct), the third is Ct and plantar laser blood irradiation (NLOC+Ct), the fourth is Ct and phototherapy (Ft+Ct), the fifth is combined treatment (Top+NLC+Ft+Ct). The content of IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α and INF- γ in the blood serum of patients was determined by enzyme immunoassay before treatment, as well as 3 and 6 months after its start.

Results. It was found that standard treatment did not cause significant changes in all the studied parameters at all follow-up periods. In the remaining groups, 3 months after the start of treatment, there was a significant decrease in blood levels of IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , INF- γ against the background of increased levels of IL-4 and IL-10 were most pronounced in the group of Top+NLC+Ft+Ct. In this group, cytokine levels significantly differed from those of other types of treatment at all follow-up periods. This fact may indicate a summation of the effects of different types of therapeutic effects when exposed to different pathogenetic links of the disease. At the same time, no significant differences were found in all groups of patients when comparing their indicators 3 and 6 months after the start of treatment, which indicates that there were no significant changes in their dynamics during this period.

Conclusion. The use of standard treatment alone in patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome did not change the blood levels of the studied pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines 3 and 6 months after the start of treatment. The use of additional medicinal (tofacitinib) and non-medicinal (laser therapy, phototherapy) effects against the background of standard therapy caused significant changes in the studied parameters at all follow-up periods, with the most pronounced effect in a subgroup of patients with complex use along with standard treatment of tofacitinib, laser therapy and phototherapy.

Keywords: psoriatic arthritis; metabolic syndrome; cytokines; treatment; tofacitinib, double laser irradiation of blood, phototherapy.

Novikova Lyubov A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348. E-mail: novla17@inbox.ru (corresponding author).

Dontsova Elena V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120. E-mail: ledn89@mail.ru

Kuranosov Andrey Yu. – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0008-1394-6731. E-mail: bigis1301@mail.ru

Borzunova Larisa N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: lnborzunova@mail.ru

Bakhmet'yev Andrey A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: /0009-0001-0548-8944. E-mail: adrbmv@yandex.ru

Voronkova Natalia A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Burdenko Russian State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3716-233X. E-mail: shurinova-nata@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The subjects received voluntary informed consent.

SOURCE OF FINANCING

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

AUTHORS CONTRIBUTION

Novikova L.A. – concept and design; Dontsova E.V. – concept and design, data analysis and interpretation of results, writing an article; Kuranov A.Yu. – data analysis and interpretation of results; Bakhmet'yev A.A., Borzunova L.N. – analysis of literary data and statistical processing Voronkova N.A., Karpishin A.V. – writing an article.

Received 21.01.2026

Accepted 25.04.2026

For citation: Novikova L.A., Dontsova Ye.V., Kuranosov A.Yu., Borzunova L.N., Bakhmet'yev A.A., Voron'kova N.A. Dynamics of blood cytokine profile in patients with psoriatic arthritis and metabolic syndrome during different types of treatment. *Humans and their health*. 2026;29(1):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/05. EDN: JHQDNY.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ

© Дьякова Н.А.

Воронежский государственный университет (ВГУ)

Россия, 394018, Воронежская область, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Современные исследования подтверждают фундаментальную роль макро- и микроэлементов в формировании биологической активности лекарственных растений. Лекарственные растения, такие как горец птичий (*Polygonum aviculare* L.), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.), пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), широко используются как в традиционной, так и в народной медицине, при этом способны накапливать как жизненно необходимые, так и токсичные элементы.

Цель – провести сравнительный элементный анализ лекарственных трав, заготовленных в природном фитоценозе Воронежской области.

Материалы и методы. Травы растений заготовлены в фенофазу цветения на территории Воронежского государственного биосферного заповедника (экологически чистая зона). Параллельно с заготовкой трав были отобраны пробы почвы с верхнего горизонта (0-20 см). Методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре «ELAN-DRC» в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.1483-03 определяли элементный состав лекарственных трав и почвы после предварительной пробоподготовки методом кислотного и микроволнового разложения.

Результаты. Количественно определено 59 элементов. Все изученные растения – активные аккумуляторы фосфора, калия, цинка и меди, что подчеркнуто их жизненно необходимым значением в физиологии растений. Тысячелистника обыкновенного и полыни горькой травы обладают высокой селективностью в минеральном питании – активно накапливают эссенциальные элементы и блокируют поступление остальных, что характеризует их метаболизм как высокоспециализированный. Горца птичьего и пустырника пятилопастного травы характеризуются более низкой селективностью в накоплении элементов, поглощают элементы более широким фронтом, что может быть адаптацией к нестабильным условиям или быстрому росту. Выявленные особенности к гипераккумуляции меди полынью горькой, кобальта и никеля пустырником пятилопастным, лития тысячелистником создают специфический минеральный профиль, который может модулировать активность ферментов, участвующих в синтезе алкалоидов, терпеноидов, флавоноидов, т.е. напрямую влиять на фармакологический потенциал сырья.

Заключение. Проведенные исследования подтверждают богатый и безопасный макро- и микроэлементный профиль лекарственных трав естественного фитоценоза Центрального Черноземья. Однако, произрастая на одной и той же почве, лекарственные растения формируют абсолютно различный элементный состав надземной части, отражающий их адаптационные стратегии и потенциальные возможности для использования в медицине и нутрициологии.

Ключевые слова: полыни горькой трава; горца птичьего трава; пустырника пятилопастного трава; тысячелистника обыкновенного трава; микроэлементы; макроэлементы; коэффициенты биологического поглощения.

Дьякова Нина Алексеевна – д-р фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, ВГУ, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-0766-3881. E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Современные исследования подтверждают фундаментальную роль макро- и микроэлементов в формировании биологической активности лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1]. Эти элементы находятся в тесной связи с высокомолекулярными органическими соединениями, выступая кофакторами ферментов, стабилизаторами структуры или активными центрами биологически активных веществ (БАВ) [2]. Такая органо-минеральная форма способствует их высокой биодоступности и усвояемости в организме человека по сравнению с неорганическими солями, что усиливает фармакологический эффект суммарных растительных препаратов [3].

Однако, наряду с эссенциальными элементами, растения способны аккумулировать и поллютанты антропогенного происхождения, в частности, токсичные тяжелые металлы, что

напрямую влияет на качество и безопасность сырья [4, 5]. В контексте этих данных особую актуальность приобретает изучение элементного состава аборигенной флоры отдельных регионов. Так, для лекарственных растений Центрального Черноземья, в частности, Воронежской области, характерен существенный пробел в исследованиях. Имеющиеся единичные работы, как правило, ограничиваются анализом узкого набора элементов, что не позволяет составить целостную картину их минерального профиля, выявить видовые особенности аккумуляции и оценить ресурсный потенциал лекарственной флоры [6-8].

Одними из характерных представителей лекарственной флоры Воронежской области, сырье которого широко заготавливается как в промышленных целях, так и населением

для личного пользования, являются горец птичий (*Polygonum aviculare* L.), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.), пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) [9].

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) – многолетнее травянистое растение, типичный синантропный вид с высокой экологической пластичностью. На территории России он встречается повсеместно, за исключением крайних северных районов и засушливых степей. Растение неприхотливо к почвенным условиям, устойчиво к засухе и может произрастать на бедных субстратах [9]. Трава тысячелистника обыкновенного известна кровоостанавливающим, противовоспалительным, бактерицидным, ранозаживляющим, спазмолитическим и желчегонным действием [10-15]. Биологическая активность тысячелистника обусловлена сложным комплексом биологически активных соединений, включающим эфирное масло (до 0,9%), флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды, дубильные вещества, органические кислоты, витамины, а также макро- и микроэлементы [16-22].

Горец птичий (*Polygonum aviculare* L.) – однолетнее травянистое растение, синантропный вид евроазиатского происхождения, горец птичий демонстрирует высокую экологическую пластичность. Широко распространен в умеренных зонах Евразии и Северной Америки, исключительно устойчив к неблагоприятным условиям: засухе, уплотнению и засолению почв, механическому вытаптыванию [9]. Горца птичьего трава – ценное ЛРС, имеющее диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, кровоостанавливающее, гипотензивное, гастропротекторное и антимикробное действие. Основную фармакологическую ценность определяет высокое содержание флавоноидов (до 9,5%), дубильных веществ, фенолкарбоновых кислот, триосиоктадиеновых кислот, каротиноидов. Горца птичьего трава богата водорастворимыми соединениями кремния, а также рядом других макро- и микроэлементов (калий, цинк, медь, марганец и др.) [10, 11, 23-25].

Полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) – многолетнее травянистое растение, синантропный рудеральный вид с широким ареалом. На территории России она распространена почти повсеместно в европейской части и Западной Сибири. Часто встречается на нарушенных местообитаниях: залежах, пустырях, вдоль дорог, формируя доминирующие сообщества на отвалах и карьерах [9]. Полынь горькой трава оказывает желчегонное, спазмолитическое, противовоспалительное, гепатопротекторное, антисептическое и противопаразитарное действие. Наиболее значимыми группами биологически

активных соединений являются эфирное масло (до 0,8%), горькие сесквитерпеновые лактоны (до 0,4%), флавоноиды (до 1,8%), дубильные вещества (до 10%), фенолкарбоновые кислоты, кумарины, лигнаны, сапонины, органические кислоты, витамины группы В, С и РР. Растение также накапливает значительное количество макро- (калий, кальций, магний) и микроэлементов (цинк, медь, железо, марганец) [10, 11, 26-30].

Пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) – многолетнее травянистое растение, типичный рудеральный евроазиатский вид, пустырник распространен на большей части Европы, в Сибири и на Кавказе, активно колонизирует антропогенные местообитания: пустыри, обочины дорог, береговые склоны и залежные земли, предпочитая богатые азотом почвы [9]. Пустырника пятилопастного трава используется как седативное, кардиотоническое, спазмолитическое, противовоспалительное и диуретическое средство. Фармакологическая активность пустырника обусловлена комплексом биологически активных соединений: флавоноиды (до 1,5%), иридоиды, алкалоиды (до 0,4%), дубильные вещества (до 2,5%), эфирное масло, сапонины, аскорбиновая кислота, каротиноиды. Растение также накапливает широкий спектр макро- (калий, кальций, магний) и микроэлементов, проявляя способность к концентрации селена, молибдена, бора и никеля, что важно учитывать при заготовке сырья [10, 11, 31-35].

Цель исследования – сравнительный элементный анализ лекарственных трав, заготовленных в природном фитоценозе Воронежской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), полынь горькой (*Artemisia absinthium* L.), пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) траву. Заготовку ЛРС проводили в фазу цветения производящих растений на территории Воронежского государственного биосферного заповедника [11]. Травы срезали, затем сушили в условиях естественной тени. Параллельно отбирали пробы почвы верхнего горизонта (0-20 см) с целью последующего сравнительного анализа.

Отобранные образцы ЛРС и почвы подвергали кислотному разложению для перевода элементов в растворенную форму. Навеску образца помещали во фторопластовый реактор, куда добавляли 5 мл смеси концентрированных азотной (HNO₃) и плавиковой (HF) кислот. Про-

боподготовку выполняли с использованием системы микроволнового разложения, по программе, рекомендованной производителем оборудования. Полученный после разложения раствор количественно переносили в мерную пробирку на 15 мл, выполняя трехкратное смывание реактора деионизованной водой (порциями по 1 мл). Объем полученного раствора доводили до 10 мл той же водой. Для проведения анализа методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой аликвотную часть раствора (1 мл) разбавляли в 10 раз 0,5% раствором азотной кислоты. Определение микроэлементного состава выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре «ELAN-DRC» в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.1483-03. Для построения калибровочных графиков использовали серийные многоэлементные стандартные растворы («Perkin-Elmer»). Контроль правильности получаемых результатов осуществляли с помощью метода добавок [6, 7]. Все анализы выполняли в трехкратной повторности, после чего данные подвергали статистической обработке при доверительной вероятности $p \leq 0,05$.

Для анализа способности ЛРС накапливать химические элементы из почвы был рассчитан коэффициент биологического поглощения (КБП). Расчет проводили по формуле:

$$\text{КБП} = C_{\text{ЛРС}} / C_{\text{почва}} \quad (1),$$

где:

$C_{\text{ЛРС}}$ – концентрация элемента в ЛРС;
 $C_{\text{почва}}$ – концентрация элемента в почве [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой позволило определить в ЛРС 59 элементов (таблица 1). Все элементы были классифицированы на три группы: макроэлементы (содержание $>0,1\%$), эссенциальные микроэлементы и токсичные/малоизученные элементы [3].

Почва в месте отбора образцов достаточно богата макроэлементами (калий, кальций, магний). При этом содержание большинства тяжелых металлов (свинец, никель, ртуть, кадмий, мышьяк) в почве находится на уровне регионального геохимического фона или ниже, что указывает на отсутствие сильного техногенного загрязнения [4, 5].

Наибольшая масса учтенных микро- и макроэлементов отмечена в пустырника пятилопастного траве (58,1 мг/г), что на 75% больше, чем в тысячелистника обыкновенного траве (32,7 мг/г), на 25% больше, чем в полыни горькой

траве (43,9 мг/г). Известно, что наибольшим средством к аккумуляции как токсичных, так и жизненно необходимых элементов обладают виды растений с соответствующими морфологическими и анатомическими особенностями органов, а именно с крупными листовыми пластинками и опушенными волосками [4], что наиболее характерно для пустырника пятилопастного травы.

Полыни горькой трава демонстрирует стратегию селективной аккумуляции элементов. Она направленно концентрирует узкий спектр критически важных элементов, проявляя сильную барьерную функцию для большинства других. Так, полыни горькой трава является мощнейшим накопителем фосфора (КБП 5,85) и калия (КБП 2,47). Это указывает на исключительно высокую потребность в этих элементах для энергетического обмена (фосфор) и осмотической регуляции (калий) [2]. При этом кальций и натрий поглощаются крайне ограниченно (КБП 0,51 и 0,01 соответственно), что характерно для видов, избегающих засоления и избытка кальция [2]. В отношении эссенциальных микроэлементов полыни горькой трава проявляется как выдающийся аккумулятор меди (КБП 4,05). Медь – кофактор ключевых ферментов (оксидаз, цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы), участвующих в дыхании, детоксикации активных форм кислорода и, что критично, в биосинтезе фенольных соединений и терпеноидов [2, 3]. Высокое содержание меди может напрямую коррелировать с интенсивностью синтеза горьких сесквитерпеновых лактонов (абсинтина, артабсина), определяющих ее основное фармакологическое действие (желчегонное, аппетитное) [2]. Также активно полыни горькой трава накапливает цинк (КБП 2,11) и молибден (КБП 1,06), накопление никеля (КБП 0,47) оценивается как умеренное.

Полыни горькой трава обладает эффективной барьерной функцией. При низком КБП для большинства тяжелых металлов (алюминий, свинец, хром, редкоземельные элементы) она показывает относительно высокое накопление кадмия (КБП 1,09) и умеренную аккумуляцию для мышьяка (0,40). Также отмечено высокое содержание и КБП для рутиния (0,44), который часто ведет себя как аналог калия, и мышьяка (0,40), который является химическим аналогом фосфора [2]. Это говорит о мощной и неспецифичной системе поглощения данных элементов из почвы полыню горькой и является важной особенностью вида, требующей контроля.

Таблица 1

Table 1

Результаты элементного анализа ЛРС и почв

The results of the elemental analysis of medicinal plant raw materials and soils

Элемент Element	Содержание элементов, мкг/г Content, µg/g					КБП Biological absorption coefficient			
	<i>Achillea millefolium</i> L.	<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	<i>Polygonum aviculare</i> L.	Почва Soil	<i>Achillea millefolium</i> L.	<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	<i>Polygonum aviculare</i> L.
Макроэлементы Macroelements									
K	14535	30612	25933	21498	10500	1.38	2.92	2.47	2.05
Ca	10938	16905	10009	7029	19660	0.56	0.86	0.51	0.36
Na	39	56	41	683	3300	0.01	0.02	0.01	0.21
Mg	2407	4019	1983	3237	4400	0.55	0.91	0.45	0.74
P	2813	4330	4267	1783	730	3.85	5.93	5.85	2.44
Эссенциальные элементы Essential elements									
V	0.58	0.76	0.25	3.33	78.00	0.01	0.01	<0.01	0.04
Fe	115	192	185.0	527.5	19100	0.01	0.01	0.01	0.03
Co	0.21	0.56	0.20	0.83	3.3	0.06	0.17	0.06	0.25
Si	1623	1499	1262.4	1239.7	347000	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Li	1.644	0.284	0.074	0.578	8.50	0.19	0.03	0.01	0.07
Ni	0.86	1.39	1.09	1.91	2.30	0.37	0.60	0.47	0.83
Mn	38.3	60.3	45.67	24.78	370.0	0.10	0.16	0.12	0.07
Cu	6.55	6.47	12.54	5.02	3.1	2.11	2.09	4.05	1.62
Mo	1.15	0.67	0.925	0.552	0.9	1.32	0.77	1.06	0.63
Se	0.028	0.030	0.041	0.021	8.5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Cr	0.38	0.34	0.59	1.22	4.2	0.09	0.08	0.14	0.29
Zn	19.6	27.0	25.27	25.76	12.0	1.63	2.25	2.11	2.15
Токсичные и малоизученные элементы Toxic and poorly understood elements									
Cd	0.022	0.034	0.025	0.093	0.02	0.96	1.48	1.09	4.04
As	0.210	0.19	0.364	0.08	0.90	0.23	0.21	0.40	0.09
Hg	0.0027	0.0041	0.0045	0.0027	0.050	0.05	0.08	0.09	0.05
Pb	0.27	0.23	0.35	0.28	4.0	0.07	0.06	0.09	0.07
Al	116.5	191.4	135.6	869.7	31100	<0.01	0.01	<0.01	0.03
Ba	9.31	70.3	11.98	12	290.0	0.03	0.24	0.04	0.04
Be	0.008	0.015	0.001	0.028	2.00	<0.01	0.01	<0.01	0.01
W	0.0098	0.0096	0.15	0.06	0.78	0.01	0.01	0.19	0.08
Bi	0.012	0.001	0.004	0.005	0.110	0.11	0.01	0.04	0.05
Gd	0.0102	0.019	0.012	0.071	3.00	<0.01	0.01	<0.01	0.02
Ga	0.044	0.069	0.065	0.202	8.80	0.01	0.01	0.01	0.02
Hf	0.0077	0.015	0.006	0.028	1.60	<0.01	0.01	<0.01	0.02
Ge	0.002	0.0087	0.003	0.028	1.10	<0.01	0.01	<0.01	0.03
Ho	0.006	0.007	0.002	0.009	0.36	0.02	0.02	0.01	0.03
Dy	0.011	0.011	0.01	0.049	2.00	0.01	0.01	0.01	0.02

Элемент Element	Содержание элементов, мкг/г Content, µg/g					КБП Biological absorption coefficient			
	<i>Achillea millefolium</i> L.	<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	<i>Polygonum aviculare</i> L.	Почва Soil	<i>Achillea millefolium</i> L.	<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	<i>Polygonum aviculare</i> L.
Eu	0.002	0.001	0.003	0.017	0.650	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
Au	0.0013	0.0032	0.0055	0.0022	0.060	0.02	0.05	0.09	0.04
Yb	0.005	0.005	0.005	0.023	1.10	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Y	0.043	0.069	0.054	0.249	9.90	<0.01	0.01	0.01	0.03
La	0.065	0.086	0.07	0.34	18.00	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Lu	0.002	0.003	0.001	0.004	0.16	0.01	0.02	0.01	0.03
Nd	0.08	0.11	0.061	0.315	15.0	0.01	0.01	<0.01	0.02
Nb	0.017	0.029	0.024	0.133	6.70	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Sn	0.33	0.42	0.46	2.149	1.20	0.28	0.35	0.38	1.79
Pr	0.015	0.021	0.016	0.083	4.10	<0.01	0.01	<0.01	0.02
Rb	9.5	5.68	27.66	7.46	63.0	0.15	0.09	0.44	0.12
Sm	0.017	0.047	0.011	0.063	3.20	0.01	0.01	<0.01	0.02
Ag	0.073	0.028	0.014	0.01	0.19	0.38	0.15	0.07	0.05
Sc	0.84	0.92	0.54	0.32	50.0	0.02	0.02	0.01	0.01
Sr	81.6	65.2	24.95	33.51	73.0	1.12	0.89	0.34	0.46
Sb	0.023	0.031	0.061	0.034	0.41	0.06	0.08	0.15	0.08
Tl	0.0032	0.0069	0.0016	0.0134	0.230	0.01	0.03	0.01	0.06
Ta	0.001	0.0017	0.002	0.014	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
Te	0.061	0.053	0.004	0.4	0.10	0.61	0.53	0.04	4.00
Tb	0.006	0.005	0.002	0.01	0.44	0.01	0.01	<0.01	0.02
Ti	12.5	19.2	9.52	55.32	2400	0.01	0.01	<0.01	0.02
Th	0.016	0.016	0.021	0.11	5.40	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Tm	0.004	0.003	0.001	0.004	0.160	0.03	0.02	0.01	0.03
U	0.0052	0.0069	0.016	0.03	1.20	<0.01	0.01	0.01	0.03
Cs	0.022	0.019	0.04	0.06	2.30	0.01	0.01	0.02	0.03
Ce	0.13	0.18	0.15	0.72	38.0	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Zr	0.21	0.36	0.257	1.231	78.0	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
Er	0.005	0.0069	0.005	0.024	1.20	<0.01	0.01	<0.01	0.02
Всего Total	32771	58066	43979	37046	439370				

Тысячелистника обыкновенного трава является селективным концентратором фосфора (КБП 3,85) и калия (КБП 1,38). Высокое содержание фосфора связано с его ролью в энергетическом обмене (АТФ, АДФ) и синтезе биологически активных соединений. Накопление калия в степе-ни, превышающей почвенное содержание, ха-рактерно для большинства растений, так как он является основным осмотическим катионом [2, 3]. Тысячелистника обыкновенного трава прояв-

ляет черты кальциефобного и натриефобного растения. При высоком содержании кальция в почве растение активно ограничивает его по-ступление (КБП 0,56), так же как и натрия (КБП 0,01). Это может указывать на адаптацию к поч-вам с умеренным содержанием этих элементов или специфику физиологических процессов, не требующих их избытка [3]. Из эссенциальных микроэлементов тысячелистника обыкновенного трава избирательно аккумулирует медь

(КБП 2,11), цинк (КБП 1,63) молибден (КБП 1,32), которые являются важнейшими компонентами ферментов. Медь входит в состав оксидаз, цинк – дегидрогеназ и синтаз, молибден – нитратредуктаз [2, 3]. Их активное накопление косвенно свидетельствует о высоком уровне окислительно-восстановительных и синтетических процессов. Высокое содержание фосфора, меди, цинка может коррелировать с противовоспалительной, ранозаживляющей активностью тысячелистника обыкновенного травы [2, 3].

Обращает на себя внимание также значительное накопление тысячелистника обыкновенного травой стронция (КБП 1,12), который является биохимическим аналогом кальция [2, 3]. Накопление стронция при сдерживании кальция (КБП 0,56) – интересная физиологическая особенность тысячелистника обыкновенного травы. Вероятно, тысячелистник обыкновенный обладает транспортными системами, которые плохо различают эти ионы, но при этом имеет эффективные механизмы выведения избытка кальция. Стронций также может занимать в метаболизме растения специфическую нишу. Барьерная функция тысячелистника обыкновенного травы четко выражена. Для подавляющего большинства тяжелых, токсичных и редкоземельных элементов (алюминий, хром, свинец, уран и др.) КБП не превышает 0,01-0,1, что указывает на наличие эффективных механизмов их эксклюзии на уровне корневой системы. Однако отмечено относительно высокое накопление лития (КБП 0,19). Литий может влиять на нейромедиаторный обмен [2, 3], что, возможно, имеет связь с некоторыми аспектами фармакологического действия тысячелистника (седативный, спазмолитический эффекты).

Горец птичий представляет собой вид с умеренной аккумуляцией, но ослабленной селективностью. Он активно поглощает широкий круг элементов из почвенного раствора, демонстрируя менее избирательные механизмы поглощения. Горца птичьего трава активно накапливает калий (КБП 2,05). Поглощение фосфора (КБП 2,44) также находится на относительно высоком уровне. Интересно повышенное (почти в 20 раз относительно других лекарственных трав) накопление натрия (КБП 0,21), что может указывать на большую толерантность к этому элементу или особенности ионного баланса. Поглощение кальция также ограничено (КБП 0,36). Горца птичьего трава проявляет наиболее сбалансированный и активный захват широкого спектра микроэлементов, лидирует по аккумуляции кобальта, никеля, хрома, а также активно поглощает ванадий, железо, литий. Накопление меди также оценивается как сильное.

Горца птичьего трава демонстрирует ослабленную барьерную функцию. Является гипераккумулятором кадмия (КБП 4,04), что является критически важным фактором. Также крайне высоко накапливает теллур (КБП 4,00) и олово (КБП 1,79). Это указывает на пассивный или слабо контролируемый массовый поток элементов из почвы вместе с водой либо на наличие специфических механизмов толерантности к их высоким внутренним концентрациям. Показатели по алюминию, редкоземельным элементам, титану, цирконию также многократно (в 5-15 раз) выше, чем у полыни горькой травы, хотя КБП остаются низкими (<0,03). Таким образом, ЛРС горца птичьего категорически нельзя заготавливать вблизи промышленных зон, дорог, на загрязненных почвах из-за его чрезвычайной способности накапливать кадмий, теллур и олово. Его применение в медицине и фармации должно сопровождаться строжайшим химико-токсикологическим анализом. Накопление в тканях горца птичьего травы широкого спектра элементов, включая потенциально токсичные, может быть использовано с целью детоксикации почв.

Пустырника пятилопастного трава является мощным универсальным аккумулятором макро- и микроэлементов. Пустырника пятилопастного трава активно концентрирует фосфор (КБП 5,93) и калий (КБП 2,92). Это говорит об исключительно высокой потребности в фосфатах для синтеза фосфолипидов мембран, нуклеотидов и других соединений [2]. Накопление магния почти в равновесии с почвой (КБП 0,91) при высоком абсолютном содержании объясняется важностью элемента для биосинтеза хлорофилла и магний-зависимых АТФаз [2]. Аккумуляция кальция также находится на близком к почвенному содержанию уровне (КБП 0,86). Соотношение концентраций кальция и фосфора примерно 4:1, что близко и к другим анализируемым видам ЛРС, но при абсолютно других уровнях содержания элементов. Пустырника пятилопастного трава активно аккумулирует в траве цинк (КБП 2,25) и медь (КБП 2,09), но в больших количествах. Кроме того, пустырника пятилопастного трава демонстрирует высокие КБП для кобальта, никеля, марганца. Это указывает на активность ферментных систем, где эти элементы выступают кофакторами (например, кобальт – в витамине B12, марганец – в супероксиддисмутазе [2, 3]). Высокое накопление фосфора, калия, магния, комплекса микроэлементов (кобальт, молибден, бор) может поддерживать кардиотоническое, седативное, диуретическое действие пустырника пятилопастного травы [2].

Барьерная функция пустырника пятилопастного травы относительно ослаблена по сравне-

нию с тысячелистником обыкновенным и полынью горькой. Наиболее показательно высокое накопление кадмия (КБП 1,48), который растение не только пассивно пропускает, но и активно транспортирует его в надземную часть, возможно, используя пути переноса для физиологических аналогов (цинк, кальций). Также относительно высокими стоит считать накопление ртути, бария, таллия.

Заключение. Результаты исследования элементного профиля лекарственных трав Центрального Черноземья показывают, что даже растущие на одном почвенном субстрате растения используют принципиально разные стратегии минерального питания, детерминированные их генетикой и экологической нишей. Все рассматриваемые лекарственные травы – активные аккумуляторы фосфора. Пустырника пятилопастного и полыни горькой травы – абсолютные лидеры, что подчеркивает критическую роль фосфора в энергетическом обмене данных растений. Все растения активно накапливают калий, что физиологически обусловлено его осмотической ролью. Полыни горькой трава резко выделяется как супераккумулятор меди (КБП 4,05). У остальных растений КБП меди также высок (1,6–2,1), что указывает на универсальную важность этого элемента для ферментативных систем.

Тысячелистника обыкновенного (в большей степени) и полыни горькой травы обладают высокой селективностью в минеральном питании. Они активно накапливают эссенциальные элементы (калий, фосфор, цинк, медь) и блокируют поступление остальных, что характеризует их метаболизм как высокоспециализированный. Горца птичьего трава и, в меньшей степени, пустырника пятилопастного трава характеризуются более низкой селективностью в накоплении элементов, поглощают элементы более широким фронтом, что может быть адаптацией к нестабильным условиям или быстрому росту. Их механизмы различия между полезными и токсичными аналогами (например, цинк и кадмий) работают хуже, а у горца птичьего они практически отсутствуют. Самый тревожный градиент отмечен для кадмия – от умеренного накопления (в тысячелистника обыкновенного и полыни горькой травах) к активному (в пустырника пятилопастного трава) и гипераккумуляции (в горца птичьего трава). Горец птичий требует особой осторожности как потенциально опасный источник кадмия.

Выявленные особенности к гипераккумуляции меди полынью горькой, кобальта и никеля пустырником пятилопастным, лития тысячелистником создают специфический минеральный профиль, который может модулировать активность ферментов, участвующих в синтезе ал-

калоидов, терпеноидов, флавоноидов, т.е. напрямую влиять на фармакологический потенциал сырья.

Проведенный анализ подчеркивает, что оценка лекарственного растительного сырья должна включать не только анализ основных биологически активных соединений, но и полный скрининг микро- и макроэлементного состава с учетом уникальной биогеохимической стратегии каждого вида. Изученные особенности элементного профиля лекарственных трав могут служить основой для разработки стандартизованных препаратов и БАД, направленных на коррекцию элементного статуса человека.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гравель И.В., Иващенко Н.В., Самылина И.А. Микроэлементный состав спазмолитического сбора и его компонентов. *Фармация*. 2011;(1):9-11 [Gravel' I.V., Ivashchenko N.V., Samylina I.A. Microelement composition of spasmolytic collection and its components. *Farmaciya*. 2011;(1):9-11 (in Russ.)]. EDN: NDCUNN.
2. Афиногенов Ю.П., Бусыгина И.А., Гончаров Е.Г. *Биогенные элементы и их физиологическая роль*. Воронеж: Издательский Дом ВГУ; 2008. 143 с. [Afinogenov Y.P., Busygina I.A., Goncharov E.G. *Biogenic elements and their physiological role*. Voronezh: Voronezh State University Publishing House; 2008. 143 p. (in Russ.)].
3. Скальный А.В., Скальная М.Г., Киричук А.А., Тиньков А.А. *Медицинская элементология*. Москва: Наука; 2021. 199 с [Skal'nyj A.V., Skal'naya M.G., Kirichuk A.A., Tin'kov A.A. *Medical elementology*. Moscow: Nauka; 2021. 199 p. (in Russ.)].
4. Dyakova N.A. Study into Peculiarities of Accumulation of Heavy Metals and Arsenic in Medicinal Plant Raw Materials of Synanthropic Flora of Voronezh Oblast. *Russian Agricultural Sciences*. 2025;51(5): 890–896. DOI: 10.3103/S1068367425701666
5. Pavlova Yu.A., Slivkin A.I., Dyakova N.A., Vervikina A.A. Study of Flavonoid Accumulation Patterns in Common Yarrow Herb of Synanthropic Flora in Rostov Oblast. *Russian Agricultural Sciences*. 2024;50(4):418–422. DOI: 10.3103/S1068367424700460
6. Dyakova N.A. Features of accumulation of macro- and trace elements by medicinal plant raw materials of Voronezh region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;56(11):1471–1476. DOI: 10.1007/s11094-023-02816-1. EDN: VBVDYG.
7. Dyakova N.A. Features of extracting macroelements from medicinal plant raw materials into infusions and decoctions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*.

- 2023;56(12):1633-1638. DOI: 10.1007/s11094-023-02838-9. EDN: MPXPVS.
8. Dyakova N.A. features of extraction of rare-earth elements from medicinal plant raw materials into infusions and decoctions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(5):688-693. DOI: 10.1007/s11094-023-02939-5. EDN: JOCHLI.
9. Куркин В.А. *Фармакогнозия*. Самара: Офорт; 2004. 1179 с. [Kurkin VA *Pharmacognosy*. Samara: Ofort; 2004. 1179 p. (in Russ.)].
10. *Регистр лекарственных средств России*. [Registrl lekarstvennyh sredstv Rossii. (in Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/>
11. *Государственная фармакопея Российской Федерации*. Издание XIV. Том 4. Москва: ФЭМБ; 2018. 1883 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB; 2018. 1883 p. (in Russ.)].
12. Fierascu I., Ungureanu C., Avramescu S.M., Fierascu R.C., Ortan A., Soare L.C., Paunescu A. In vitro antioxidant and antifungal properties of *Achillea millefolium* L. *Rom Biotechnol Lett*. 2015;20(4):10626-10636.
13. Benedek B., Kopp B., Melzig M.F. *Achillea millefolium* L. – is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? *J Ethnopharmacol*. 2007;113(2):312-317. DOI: 10.1016/j.jep.2007.06.014.
14. Moloudizargari M., Aghajanshakeri S., Javaherypour S., Escort M., Velzi S., Velzi S. A current update on the phytopharmacological aspects of *Achillea millefolium*. *J Pharm Biomed Sci*. 2014;4(4):310-317.
15. Georgieva L, Gadjalova A, Mihaylova D, Pavlov A. *Achillea millefolium* L. – phytochemical profile and in vitro antioxidant activity. *Int Food Res J*. 2015;22(4):1347-1352.
16. Zhao HJ, Zou Q. Protective effects of exogenous antioxidants and phenolic compounds on photosynthesis of wheat leaves under high irradiance and oxidative stress. *Photosynthetica*. 2002;40(4):523-527. DOI: 10.1023/A:10212345678.
17. Saeidnia S., Gohari A.R., Mokhber-Dezfuli N., Kiu-chi F. A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Achillea*. *DARU J Pharm Sci*. 2011;19(3):173-186. DOI:10.1007/s00000-011-0123.
18. Pavlova Y.A., Slivkin A.I., Dyakova N.A., Vervikina A.A. Study of flavonoid accumulation patterns in common yarrow herb of synanthropic flora in Rostov oblast. *Russ Agric Sci*. 2024;50(4):418-422. DOI: 10.3103/S1068367424700460.
19. Falconieri D., Piras A., Porcedda S., Marongiu B., Gonçalves M.J., Cabral C., Cavaleiro C., Salgueiro L. Chemical composition and biological activity of the volatile extracts of *Achillea millefolium*. *Nat Prod Commun*. 2011;6(10):1527-1530. DOI: 10.1177/1934578X1100601030
20. Bączek K.A., Kosakowska O.L., Przybył J.L., Kuźma P., Ejdys M., Obiedziński M., Węglarz Z. Intraspecific variability of yarrow (*Achillea millefolium* L. s.l.) in respect of developmental and chemical traits. *Herba Pol*. 2015;61(3):37-52. DOI: 10.1515/HEPO-2015-0021.
21. Dyakova N.A., Korenskaya I.M., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Features of accumulation and qualitative composition of essential oil of common yarrow herb from Voronezh region. *Pharm Chem J*. 2022;56(9):1226-1233. DOI: 10.1007/s11094-022-02779-9. EDN: SLVGRZ.
22. Vitalini S., Beretta G., Iriti M., Orsenigo S., Basilico N., Dall'Acqua S., Iorizzi M., Fico G. Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. *Acta Biochim Pol*. 2011;58(2):203-209.
23. Pavlova Yu.A., Dyakova N.A., Vervikina A.A., Slivkin A.I. Features of the accumulation of flavonoids in medicinal plant raw materials of the synanthropic flora of Rostov region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(4):666-671. DOI: 10.1007/s11094-024-03192-0. EDN: MIQMDA.
24. Талыкова Н.М., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Изучение свободных и связанных сахаров в горца птичьего траве, произрастающего в Алтайском крае. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2022;(3):120-125. [Talykova N.M., Dvornikova L.G., Turetskova V.F. Study of free and bound sugars in knotgrass herb growing in the Altai region. *Vestn Voronezh Gos Univ Ser Khim Biol Farm*. 2022;(3):120-125. (in Russ.)]. EDN: GKQAEI.
25. Талыкова Н.М., Турецкова В.Ф., Кудрикова Л.Е. Горца птичий флоры Алтая как перспективный источник фенолокислот. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2025;(1):100-106. [Talykova N.M., Turetskova V.F., Kudrikova L.E. Knotweed of Altai flora as a promising source of phenolic acids. *Vestn Voronezh Gos Univ Ser Khim Biol Farm*. 2025;(1):100-106. (in Russ.)]. EDN: LMJBAT.
26. Monzote L., Pinon A., Scull R., Setzer W.N. Chemistry and leishmanicidal activity of the essential oil from *Artemisia absinthium* from Cuba. *Nat Prod Commun*. 2014;9(12):1799-1804. DOI: 10.1177/1934578X1400901234.
27. Baghban Taraghdari S., Nematy M., Mazidi M., Kamgar M., Soukhtanloo M., Hosseini M., Rakhshandeh H., Norouzy A., et al. The effect of hydro-alcoholic extract of *Artemisia absinthium* on appetite in male rats. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(2):78-83.
28. Basiri Z., Zeraati F., Esna-Ashari F., Mohammadi F., Razzaghi K., Aragghchian M., Moradkhani S. Topical Effects of *Artemisia Absinthium* Ointment and Liniment in Comparison with Piroxicam Gel in Patients with Knee Joint Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Iran J Med Sci*. 2017;42(6):524-531.
29. Beshay E.V.N. Therapeutic efficacy of *Artemisia absinthium* against *Hymenolepis nana*: in vitro and in vivo studies in comparison with the anthelmintic praziquantel. *J Helminthol*. 2018;92(3):298-308. DOI: 10.1017/S0022149X17000529
30. Bora K.S., Sharma A. Neuroprotective effect of *Artemisia absinthium* L. on focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *J Ethnopharmacol*. 2010;129(3):403-409. DOI: 10.1016/j.jep.2010.04.015.
31. Marciniuk P., Gawrońska B., Marciniuk J., Joachim-iak A.J. Taxonomic individuality of *Leonurus cardica* and *Leonurus quinquelobatus* in view of morpho-

- logical and molecular studies. *Plant Syst Evol.* 2014;300(2):255–261. DOI: 10.1007/s00606-013-0878-6.
32. Rácz G., Rácz-Kotilla E. Sedative and antihypertensive activity of *Leonurus quinquelobatus*. *Planta Med.* 1989;55(1):97. DOI:10.1055/s-2006-961847.
33. Ahmed F., Islam M.A., Rahman M.M. Antibacterial activity of *Leonurus sibiricus* aerial parts. *Fitoterapia.* 2006;77(4):316–317. DOI: 10.1016/j.fitote.2006.03.001.
34. Wojtyniak K., Szymański M., Maławska I. *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology. *Phytother Res.* 2012;27(8):1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
35. Ritter M., Melichar K., Strahler S., Kuchta K., Schulte J., Sartiani L., Cerbai E., Mugelli A., et al. Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from *Leonurus cardiaca* L. (Ph.Eur.). *Planta Med.* 2010;76(6):572–582. DOI: 10.1055/s-0029-1240602.

Поступила в редакцию 29.01.2026

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Дьякова Н.А. Сравнительный анализ элементного профиля лекарственных трав Центрального Черноземья. *Человек и его здоровье.* 2026;29(1):53–62. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/06. EDN: PGWSYU.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ELEMENTAL PROFILE OF MEDICINAL HERBS OF THE CENTRAL BLACK EARTH REGION

© Dyakova N.A.

Voronezh State University (VSU)

1, Universitetskaya Pl., Voronezh, Voronezh region, 394006, Russian Federation

Modern studies confirm the fundamental role of macro- and microelements in the formation of biological activity of medicinal plants. Medicinal plants such as knotweed (*Polygonum aviculare* L.), yarrow common (*Achillea millefolium* L.), wormwood bitter (*Artemisia absinthium* L.), motherwort five-lobed (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) are widely used as traditional, and in traditional medicine, while being able to accumulate both vital and toxic elements.

Objective – to conduct a comparative elemental analysis of medicinal herbs harvested in the natural phytocenosis of the Voronezh region.

Materials and methods. Plant herbs are harvested in the phenophase of flowering on the territory of the Voronezh State Biosphere Reserve (environmentally friendly zone). In parallel with grass harvesting, soil samples were taken from the upper horizon (0-20 cm). The elemental composition of medicinal herbs and soil after preliminary sample preparation by the method of acid and microwave decomposition was determined by the method of mass spectrometry with inductively coupled plasma on the ELAN-DRC spectrometer in accordance with the methodological instructions of MUK 4.1.1483-03.

Results. 59 elements were quantified. All studied plants are active batteries of phosphorus, potassium, zinc and copper, which is emphasized by their vital importance in plant physiology. Yarrow and wormwood of bitter grass have high selectivity in mineral nutrition - they actively accumulate essential elements, and block the flow of the rest, which characterizes their metabolism as highly specialized. Highlanders of bird and motherwort five-lobed grass are characterized by lower selectivity in the accumulation of elements, absorb elements with a wider front, which can be an adaptation to unstable conditions or rapid growth. The identified features for hyperaccumulation of copper by wormwood, cobalt and nickel motherwort, five-lobed, lithium yarrow create a specific mineral profile that can modulate the activity of enzymes involved in the synthesis of alkaloids, terpenoids, flavonoids, i.e. directly affect the pharmacological potential of the raw material.

Conclusion. The studies carried out confirm the rich and safe macro- and microelement profile of medicinal herbs of natural phytocenosis of the Central Black Earth Region. However, growing on the same soil, medicinal plants form a completely different elemental composition of the aerial part, reflecting their adaptation strategies and potential opportunities for use in medicine and nutritionology.

Keywords: wormwood bitter grass; highlander bird grass; motherwort five-lobed grass; yarrow common grass; trace elements; macronutrients; biological absorption coefficients.

Dyakova Nina A. – Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Technology, VSU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0766-3881. E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

The author states that there is no funding for the study.

Received 29.01.2026

Accepted 25.04.2026

For citation: Dyakova N.A. Comparative analysis of elemental profile of medicinal herbs of the central Black Earth Region. *Humans and their health*. 2026;29(1):53–62. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/06. EDN: PGWSYU.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ СПОСОБА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИКЛОВИРА В НОВОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ ГЕЛЯ

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

Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)

Россия, 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Низкая проникающая способность противовирусных препаратов с ацикловиром через кожный барьер является одной из причин их ограниченной эффективности. Поэтому перспективным направлением фармацевтической разработки становятся новые лекарственные формы с улучшенной биодоступностью, такие как мази на основе тизоля геля. Необходимым условием при создании и внедрении новых препаратов в медицинскую практику является наличие валидированных методик контроля качества.

Цель – разработка спектрофотометрического способа количественного определения ацикловира в мази «Ациклозоль», изготовленной на тизоле геле.

Материалы и методы. Анализ проводили, используя субстанцию ацикловира, тизоль гель, мазь «Ациклозоль» (0,5 г противовирусного средства в 9,5 г тизоля геля). Для осуществления исследований применяли спектрофотометрию в ультрафиолетовой области, используя спектрофотометр СФ-2000. Валидацию методики осуществляли согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XV издания, ОФС.1.1.0012.

Результаты. В ходе регистрации спектров поглощения ацикловира установлено, что спектрофотометрическое определение противовирусного средства следует проводить при длине волны 253 нм. Подтверждена линейная зависимость между концентрацией ацикловира и оптической плотностью. Рассчитано уравнение градуировочного графика. Содержание ацикловира в мягкой лекарственной форме «Ациклозоль» находится в пределах 0,4897-0,5375 г. Относительная ошибка анализа составляет не более $\pm 1,87\%$. Предложенная методика количественного анализа ацикловира является валидной по параметрам – специфичность, правильность, прецизионность и линейность в аналитической области.

Заключение. С применением метода УФ-спектрофотометрии разработан и валидирован способ оценки количественного содержания ацикловира в новой противовирусной мази, изготовленной на основе тизоля геля.

Ключевые слова: ацикловир; тизоль гель; спектрофотометрия; количественный анализ; валидация.

Копылова Анна Игоревна – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-8527-2966. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Ченуша Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0009-0009-8702-9685. E-mail: bulasheva.ekat@gmail.com

Кобелева Татьяна Алексеевна – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Сичко Алик Иванович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Попова Марина Игоревна – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-3690-2685. E-mail: popovaMI@tyumsmu.ru

Ацикловир – это химиотерапевтическое средство, производное пурина, проявляющее высокую активность против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также опоясывающего герпеса [1]. Традиционно применяемые лекарственные формы, такие как 5% крем или мазь, а также 3% глазная мазь, демонстрируют эффективность при лечении кожных и слизистых инфекций, герпеса губ, половых органов и герпетического кератита [2, 3].

Стремление к повышению эффективности противовирусной терапии обуславливает поиск новых лекарственных препаратов [4, 5]. В данном исследовании представлена новая мягкая лекарственная форма – мазь «Ациклозоль», содержащая 0,5 г ацикловира в 9,5 г тизоля геля. Лекарственный препарат обладает потенциалом для лечения вирусных заболеваний, локализуемых на коже и слизистых оболочках. Тизоль

гель будет обеспечивать стерильность и высокое проникновение противовирусного средства через ткани, направленно доставляя ацикловир к очагу инфекции. Дополнительные антифлогистическое, противовоспалительное, антимикробное, антиотечное и противозудное действия титансодержащей основы способствуют комплексному терапевтическому эффекту [6, 7].

Успешная разработка и внедрение новой лекарственной формы требуют наличия надежных и валидированных аналитических методик для контроля ее качества [8–10].

Цель выполненного исследования – разработка спектрофотометрического способа количественного анализа ацикловира в мази «Ациклозоль», изготовленной на основе тизоля геля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования были использованы субстанция ацикловира («Чжецзян Жебей Фармасьютикал Ко.Лтд», Китай, ФС.2.1.0062), тизольгель (ООО «ОЛИМП», Россия), мазь под условным названием «Ациклозоль» (0,5 г ацикловира и тизоля геля до 10,0 г). Методом спектрофотометрии проводили количественный анализ противовирусного средства, применяя спектрофотометр СФ-2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», Россия). Уравнение градуировочного графика было применено для расчета массовой доли ацикловира (в процентах) и его массы (в граммах) [11].

Для оценки корреляции между концентрацией ацикловира и его оптической плотностью готовили стандартный раствор с концентрацией 0,02% в воде очищенной. Затем из него были получены серийные разведения: от 0,25 до 1,5 мл исходного раствора вносили в мерные колбы объемом 25 мл, после чего доводили объем до метки этиловым спиртом. Регистрацию оптической плотности этих разведенных растворов проводили при длине волны 253 нм. Уравнение регрессии рассчитали по результатам шести параллельных экспериментов (табл. 1).

Методика анализа ацикловира в модельной лекарственной форме (0,04% водный раствор противовирусного средства) включала разведение 0,5 мл образца этиловым спиртом в мерной колбе до 25 мл. Раствором сравнения служила смесь этилового спирта и воды очищенной, полученная аналогично (табл. 4).

Для оценки количественного содержания ацикловира в мази «Ациклозоль» использовали точную навеску массой около 0,10 г. К ней добавляли 50 мл воды очищенной. Полученную смесь гомогенизировали, а затем отфильтровывали (фильтр сорта «Синяя лента»). Далее 2 мл фильтрата переносили в мерную колбу объемом 25 мл и доводили до метки этиловым спиртом. Оптическую плотность регистрировали при аналитической длине волны 253 нм. Раствором сравнения служила этанольная вытяжка из тизоля геля, подготовленная аналогичным способом (табл. 5).

Процедура валидации методики соответствовала ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» Государственной Фармакопеи РФ XV издания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зарегистрированы этанольные спектры светопоглощения ацикловира, его модельной смеси с тизолем гелем и этанольной вытяжки из мази (рис. 1). Установлено, что для количественного определения противовирусного средства в мягкой лекарственной форме на основе тизоля геля рационально использовать полосу поглощения с максимумом при 253 нм.

Специфичность методики подтверждали регистрацией УФ-спектров этилового спирта, этанольной вытяжки тизоля геля и раствора ацикловира. В то время как раствор ацикловира демонстрировал характерные для него экстремумы, спектральные кривые растворов, не содержащих противовирусное средство, отличались отсутствием таковых (рис. 1, кривые 4 и 5).

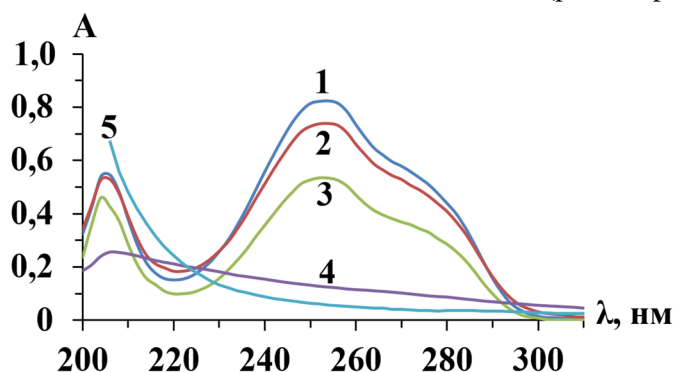


Рис. 1. Зависимость светопоглощения этанольных растворов ацикловира, его модельной смеси с тизолем гелем и этанольной вытяжки из мази и растворов, не содержащих ацикловир, от длины электромагнитной волны.

Fig. 1. Dependence of light absorption of ethanol solutions of acyclovir, its model mixture with tizol gel and ethanol extract from ointment and solutions not containing acyclovir on the electromagnetic wavelength.

Примечание: 1 – концентрация ацикловира $6,0 \times 10^{-5}$ моль/л; 2 – концентрации ацикловира $5,0 \times 10^{-5}$ моль/л, тизоля геля $1,0 \times 10^{-5}$ моль/л; 3 – концентрация ацикловира в этанольной вытяжке из мази $3,6 \times 10^{-5}$ моль/л; 4 – концентрация тизоля геля в этанольной вытяжке $4,0 \times 10^{-5}$ моль/л; 5 – этанол 95%.

Note: 1 – the concentration of acyclovir 6.0×10^{-5} mol/l; 2 – the concentration of acyclovir 5.0×10^{-5} mol/l, tizol gel 1.0×10^{-5} mol/l; 3 – the concentration of acyclovir in the ethanol extract from the ointment 3.6×10^{-5} mol/l; 4 – the concentration of tizol gel in the ethanol extract 4.0×10^{-5} mol/l; 5 – ethanol 95%.

С целью подтверждения линейности методики экспериментально получены данные оптических плотностей для этанольных растворов ацикловира в концентрационном интервале от 2,0 до 12,0 мкг/мл. На основе 6 параллельных опытов рассчитаны параметры регрессионного анализа, представленные в таблице 1. Графическая интерпретация зависимости оптической плотности (A) от концентрации ацикловира (C, мкг/мл) приведена на рисунке 2.

Регрессионный анализ показал, что зависимость между оптической плотностью и концентрацией ацикловира описывается уравнением $A=0,0615 \times C + 0,0189$ с высоким коэффициентом корреляции $r = 0,9993$. Поскольку свободный член уравнения (0,0189) статистически незначим (он меньше доверительного интервала (0,0275), для дальнейших расчетов использовалось упрощенное уравнение ($A=0,0615 \times C$)).

Метод продемонстрировал высокую чувствительность (0,325 мкг/мл при $A=0,02$), а коэффициент корреляции (более 0,99) соответствует требованиям. Линейная зависимость между концентрацией и оптической плотностью ацикловира (рис. 2) подтверждает, что данная методика применима для количественного спектрофотометрического анализа ацикловира в мази.

Оценка сходимости валидируемой методики осуществлялась путем выполнения шести па-

раллельных опытов с мазью ацикловира в идентичных лабораторных условиях за минимальный промежуток времени. Результаты представлены в таблице 2.

Разработанная спектрофотометрическая методика для определения содержания ацикловира в мягкой лекарственной форме была протестирована на внутрилабораторную прецизионность. Эксперимент проводился двумя исследователями, которые выполняли измерения в разные дни. Статистический анализ полученных данных отражен в таблице 3.

Статистический анализ подтвердил, что различия между результатами измерений не являются статистически значимыми при доверительном уровне 95% (F-критерий Фишера не превысил критических значений). При этом относительное стандартное отклонение менее 2% указывает на высокую сходимость данных. Таким образом, методика обладает удовлетворительной повторяемостью и воспроизводимостью.

На основании результатов повторяемости вычисляли практическое значение критерия Стьюдента (t_x) и сравнивали с табличным t (95%, 5)=2,57. Поскольку справедливо неравенство $t_x < t$ (95%, 5), разработанная методика свободна от систематических ошибок и является валидной по критерию «правильность».

Таблица 1

Table 1

Данные регрессионного анализа, полученные для ацикловира

Regression analysis data obtained for acyclovir

x_i , МКГ/МЛ / mcg/ml	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, МКГ/МЛ / mcg/ml
2.0	0.137	0.274	4.0	0.019	0.0615	0.325
4.0	0.255	1.020	16.0	0.065		
6.0	0.375	2.250	36.0	0.141		
8.0	0.495	3.960	64.0	0.245		
10.0	0.613	6.130	100.0	0.376		
12.0	0.729	8.748	144.0	0.531		
42.0	2.604	22.382	364.0	1.377		

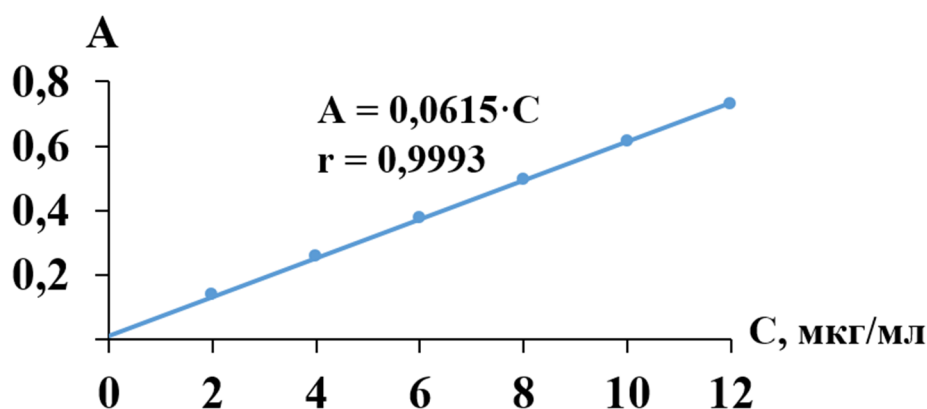


Рис. 2. Калибровочный график для спектрофотометрического определения ацикловира.

Fig. 2. Calibration graph for spectrophotometric determination of acyclovir.

В ходе исследования разработали и апробировали методику количественного анализа ацикловира в модельной лекарственной форме (табл. 4).

Масса ацикловира в 100,0 мл модельного раствора находится в пределах от 0,0392 г до 0,0400 г.

Согласно проведенным исследованиям разработали методику количественного спектрофотометрического анализа ацикловира в мази «Ациклозоль».

Содержание ацикловира в мягкой лекарственной форме, рассчитанное способом уравнения градуировочного графика, находится в пределах 0,4897-0,5375 г (табл. 5).

Таким образом, в результате выполненной экспериментальной работы:

1. Зарегистрированы спектры поглощения различных образцов ацикловира, растворенных в этаноле (фармацевтической субстанции,

модельной смеси с тизолом гелем и вытяжки из мази). Показано, что спектрофотометрическое количественное определение ацикловира следует проводить при 253 нм.

2. Разработан и апробирован способ спектрофотометрического анализа ацикловира в модельной смеси и мази с относительной ошибкой не более $\pm 1,87\%$.

3. Проведенная валидация методики количественного анализа ацикловира подтвердила ее пригодность. Установлено, что в диапазоне концентраций от 2,0 до 12,0 мкг/мл методика соответствует параметрам специфичности, правильности, прецизионности и линейности.

4. Предложенный способ анализа может быть рекомендован для контроля качества новой противовирусной мази «Ациклозоль», изготовленной на основе тизоля геля.

Таблица 2

Table 2

Результаты оценки повторяемости методики спектрофотометрического анализа ацикловира в мази

The results of the evaluation of the repeatability of the method of spectrophotometric analysis of acyclovir in ointment

№	A	Найдено Found		Метрологические характеристики Metrological characteristics
		C, мкг/мл (mcg/ml)	m(x _i), г (g)	
1	0.492	8.000	0.4897	$\bar{X} = 0.4920$ $S = 0.009$ $S\bar{X} = 0.004$ $S_r = 1.78\%$ $\Delta X = 0.01$ $\varepsilon = \pm 1.87\%$ $t_x = 0.52$
2	0.494	8.033	0.4917	
3	0.503	8.174	0.5004	
4	0.516	8.390	0.5136	
5	0.503	8.179	0.5007	
6	0.495	8.049	0.4927	

Таблица 3

Table 3

Результаты оценки внутрилабораторной прецизионности методики спектрофотометрического анализа ацикловира в мази

The results of the evaluation of the intra-laboratory precision of the method of spectrophotometric analysis of acyclovir in ointment

Первый день / The first day			Второй день / The second day		
A	найдено / Found		A	найдено / Found	
	C, мкг/мл (mcg/ml)	m (x _i), г (g)		C, мкг/мл (mcg/ml)	m (x _i), г (g)
0.493	8.016	0.4907	0.520	8.455	0.5176
0.494	8.033	0.4917	0.495	8.049	0.4927
0.504	8.195	0.5017	0.503	8.179	0.5007
0.516	8.390	0.5136	0.498	8.098	0.4957
0.503	8.179	0.5007	0.503	8.179	0.5007
0.495	8.049	0.4927	0.495	8.049	0.4927
Метрологические характеристики					
Metrological characteristics					
— $\bar{X}$ = 0.4985 S = 0.009 — S $\bar{X}$ = 0.004 S _r = 1.76% — ΔX = 0.01			— $\bar{X}$ = 0.5000 S = 0.009 — S $\bar{X}$ = 0.004 S _r = 1.89% — ΔX = 0.01		
F _x = 1.171, F(95%,5,5) = 5.050, F _x < F(95%,5,5)					

Таблица 4

Table 4

Результаты анализа ацикловира в модельной лекарственной форме способом уравнения градуировочного графика ($A = 0,0615 \times C$)The results of the analysis of acyclovir in a model dosage form by the method of equation of the calibration graph ($A = 0,0615 \times C$)

№	A	C, мкг/мл (mcg/ml)	Найдено	
			W, %	m, г/100 мл (g/100 ml)
1	0.492	8.000	100.00	0.0400
2	0.494	8.033	100.41	0.0400
3	0.490	7.967	99.59	0.0400
4	0.485	7.886	98.58	0.0396
5	0.482	7.837	97.97	0.0392
6	0.490	7.967	99.59	0.0400

Таблица 5

Table 5

Результаты количественного анализа ацикловира в мази способом уравнения градуировочного графика ($A=0,0615 \times C$)The results of quantitative analysis of acyclovir in ointment by the method of equation of the calibration graph ($A=0,0615 \times C$)

Взято, г Taken, g		Результаты опытов Results of experiments			
мази ointment	тизоля геля tizol gel	A	C, мкг/мл (mcg/ml)	m, г (g)	W, %
0.1021	0.1015	0.538	8.748	0.5355	5.36
0.1021	0.1015	0.540	8.780	0.5375	5.37
0.1021	0.1015	0.492	8.000	0.4897	4.90
0.1036	0.1022	0.516	8.390	0.5062	5.06
0.1036	0.1022	0.530	8.618	0.5199	5.20
0.1036	0.1022	0.503	8.179	0.4934	4.93

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

Копылова А.И. – написание текста статьи; Ченуша Е.С. – получение цифровой информации с приборов и ее обработка; Кобелева Т.А. – разработка концепции и дизайна, написание текста статьи; Сичко А.И. – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Попова М.И. – написание текста статьи;

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schalkwijk H.H., Snoeck R., Andrei, G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochemical pharmacology*. 2022;206:115322. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115322.
- Luis de Redín I., Moreno E., Martín-Arbella N., Ojer P., Izquierdo C., González C., Llabot J. Bioadhesive gel containing 5 % acyclovir for the treatment of herpes labialis: Preclinical development. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;100:106055. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.106055.
- Ivko T., Hrytsenko V., Kienko L., Bobrytska L., Kukhtenko H., Germanyuk T. Investigation of the Rheological Properties of Ointment Bases as a Justification of the Ointment Composition for Herpes Treatment. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*. 2021;18(5):628-636. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.93457.
- Silva A.C.Q., Mendes M., Vitorino C., Montejo U., Alonso-Varona A., Silvestre A.J.D., Vilela C., Freire, C.S.R. Trilayered nanocellulose-based patches loaded with acyclovir and hyaluronic acid for the treatment of herpetic lesions. *International journal of biological macromolecules*. 2024;277(1):133843. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133843.
- Rath P.P., Makkar H., Agarwalla S.V., Sriram G., Rosa V. Stearic acid nanoparticles increase acyclovir absorption by oral epithelial cells. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*. 2024;40(11):1703-1709. DOI: 10.1016/j.dental.2024.07.005.
- Копылова А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Емельянов А.А. Использование современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2023;1(39):51-60 [Kopylova A.I., Popova M.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Emelyanov A.A. Use of modern transdermal conductors in the manufacture

- of soft dosage forms. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2023;1(39):51-60 (in Russ.)). DOI: 10.34907/JPQAI.2023.81.98.007. EDN CPCHNI.
7. Гапон Л.И., Самойлова Е.П., Нистрян Д.Н., Калугин А.В., Шлов Н.Е., Мусихина Н.А., Ярославская Е.И., Петелина Т.И., и др. С. Ассоциация деформации левого предсердия и факторы возбуждения у пациентов с артериальной гипертонией, клиническим вахтовым методом в Арктике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(5):14-22 [Gapon L.I., Samoilo E.P., Nistryanu D.N., Kalugin A.V., Shirokov N.E., Musikhina N.A., Yaroslavskaya E.I., Petelina T.I., et al. Association of left atrial strain and inflammatory factors in hypertensive patients working in the Arctic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(5):14-22 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4277. EDN WKDJEQ.
 8. Hammadi W., Salamn S. Spectrophotometric Determination, Analysis And Validation Of Acyclovir on Solid Dosage Form. *International Journal of Medicine and Health*. 2024;3:06-13. DOI: 10.55606/ijmh.v3i2.3102.
 9. Akhil G., Shilpi P. Analytical Methodologies for the Estimation of Acyclovir as KeyMembers of Anti-viral Agent: Two Decades in Review. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2023;19(8):597-609. DOI: 10.2174/1573412919666230908161943
 10. Chunduru J., Chadalaawada P., Babu G.K., Babu P.S. Development and validation of analytical procedures for the simultaneous estimation of acyclovir and zidovudine through UV and RP-HPLC methods. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2024;13(10):674-683. DOI: 10.20959/wjpps202410-28304.
 11. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):70-75 [Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. Development of a Method of Analysis of Ofloxacin in the Complex Preparation "Ofloxazol". *Drug development & registration*. 2021;10(3):70-75 (in Russ.)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75. EDN ZDLJSU.

Поступила в редакцию 13.11.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Копылова А.И., Ченуша Е.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И. Разработка и валидация способа количественного определения ацикловира в новой противовирусной мази на основе тизоля геля. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):63–69. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/07. EDN: TEREGLM.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ACYCLOVIR IN A NEW ANTIVIRAL OINTMENT BASED ON TIZOL GEL

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

Tyumen State Medical University (TyumSMU)

54, Odesskaya Str., Tyumen, Tyumen region, 625023, Russian Federation

The low penetrating ability of antiviral drugs with acyclovir through the skin barrier is one of the reasons for their limited effectiveness. Therefore, new dosage forms with improved bioavailability, such as ointments based on tizol gel, are becoming a promising area of pharmaceutical development. A prerequisite for the creation and introduction of new drugs into medical practice is the availability of validated quality control methods.

Objective – to develop a spectrophotometric method for the quantitative determination of acyclovir in the ointment "Acyclozol", made on tizol gel.

Materials and methods. The analysis was performed using acyclovir substance, tizol gel, Aciclozol ointment (0.5 g of antiviral agent in 9.5 g of tizol gel). To carry out the research, spectrophotometry in the ultraviolet region was used using an SF-2000 spectrophotometer. The validation of the methodology was carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition, OFS.1.1.0012.

Results. During the registration of acyclovir absorption spectra, it was found that the spectrophotometric determination of the antiviral agent should be carried out at a wavelength of 253 nm. The linear relationship between acyclovir concentration and optical density has been confirmed. The equation of the calibration graph is calculated. The content of acyclovir in the mild dosage form of "Acyclozol" is in the range of 0.4897-0.5375 g. The relative error of the analysis is not more than $\pm 1.87\%$. The proposed method of quantitative analysis of acyclovir is valid in terms of parameters – specificity, accuracy, precision and linearity in the analytical field.

Conclusion. Using UV spectrophotometry, a method for estimating the quantitative content of acyclovir in a new antiviral ointment based on tizol gel has been developed and validated.

Keywords: acyclovir; tizol gel; spectrophotometry; quantitative analysis; validation.

Kopylova Anna I. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior Lecturer at the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8527-2966. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru (corresponding author).

Chenusha Ekaterina S. – Post-Graduate Student at the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-8702-9685. E-mail: bulasheva.ekat@gmail.com

Kobeleva Tatyana A. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Sichko Alik I. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor at the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Popova Marina I. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior Lecturer at the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3690-2685. E-mail: popovaMI@tyumsmu.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Kopylova A.I. – writing the text of the article; Chenusha E.S. – obtaining digital information from devices and its processing; Kobeleva T.A. – development of the concept and design, writing the text of the article; Sichko A.I. – analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Popova M.I. – writing the text of the article;.

Received 13.11.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Kopylova A.I., Chenusha E.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Popova M.I. Development and validation of a method for quantitative determination of Acyclovir in a new antiviral ointment based on tizol gel. *Humans and their health*. 2026;29(1):63–69. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/07. EDN: TEREGBM.

ПРОГНОЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ IN SILICO И СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-[2-(R)-3Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ИЛ]-ФЕНОЛА© Цакулова Т.В.^{1,2}, Кодониди И.П.², Чиряпкин А.С.²¹ **Северо-Осетинская государственная медицинская академия (СОГМА)**

Россия, 362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

² **Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ – филиал ВолГМУ)**

Россия, 357732, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

В рамках исследования был разработан метод синтеза новых производных бензимидазола, модифицированных фрагментом пространственно-затрудненного фенола. Ключевой стадией синтеза явилась реакция конденсации 2,6-ди-трет-бутил-п-бензохинонимина с рядом ароматических и алифатических альдегидов, позволившая получить целевые соединения – 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенолы. Идентификация и подтверждение структуры синтезированных веществ выполнены с помощью комплекса физико-химических методов, включая элементный анализ, ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопию. Проведенная оценка антиоксидантных свойств *in vitro* показала, что ряд полученных соединений обладает выраженной активностью, причем некоторые из них продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с референтными веществами – убихиноном и дибунолом.

Цель исследования – целенаправленный синтез ряда производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенола с применением усовершенствованной методики и последующая комплексная оценка их антиоксидантного потенциала.

Материалы и методы. Синтез гибридных структур на основе бензимидазола и экранированного фенола осуществляли по модифицированной методике, основанной на классических подходах органического синтеза. Установление структуры и подтверждение идентичности всех целевых соединений проводили с привлечением комплекса аналитических методов, включая ИК-спектроскопию, ЯМР ¹H-спектроскопию и элементный анализ. Исследование антиоксидантной активности синтезированных образцов проводили в модельной системе на основе кукурузного масла, богатого комплексом насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Пероксидное окисление липидов (ПОЛ) в данной системе индуцировали как физическим (УФ-облучение), так и химическим способом, используя в качестве продуцента свободных радикалов систему Фентона (H₂O₂/Fe²⁺). Для сравнительного анализа в идентичных условиях была изучена антирадикальная активность референтных соединений – убихинона и бутилированного гидрокситолуола. Последний является действующим веществом препарата дибунол и представляет собой классический пример экранированного фенола.

Результаты. Проведено исследование антиоксидантных свойств *in vitro* для синтезированных производных бензимидазола, модифицированных введением пространственно-затрудненного фенольного фрагмента. Результаты свидетельствуют о значительном антиоксидантном эффекте, превышающем таковой для референтных соединений (убихинона и дибунола). Выделен ряд соединений-лидеров с максимальной активностью.

Заключение. Перспективность 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенолов обусловлена их выраженной антиоксидантной активностью, что открывает возможности для изучения целого ряда опосредованных ею фармакологических эффектов.

Ключевые слова: 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенолы; бензимидазолы; пространственно-затрудненные фенолы; моделирование *in silico*; антиоксидантная активность; активные формы кислорода (АФК); перекисное окисление липидов (ПОЛ); PASS Online.

Цакулова Тамара Владимировна – ст. преподаватель кафедры фармации, СОГМА, г. Владикавказ; соискатель кафедры фармацевтической химии, ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0009-0004-9358-6772. E-mail: tsakulova7@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Кодониди Иван Панайотович – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии, ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Чиряпкин Алексей Сергеевич – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии, ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0001-8207-2953. E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Окислительный стресс, вызывающий дисбаланс в редокс-системе организма между генерацией активных форм кислорода (АФК) и работой антиоксидантной защиты, лежит в основе патогенеза целого ряда социально значимых заболеваний. Среди них – сердечно-сосудистые и нейродегенеративные патологии, диабет, онко-

логические и хронические воспалительные процессы [1-3].

В последние десятилетия активно исследуемой областью в фармацевтической химии становится целенаправленный дизайн, создание новых низкотоксичных, высокоэффективных «гибридных» антиоксидантных средств, а также выявление закономерности взаимосвязи «струк-

тура-активность». В данном поиске особую нишу занимают бензимидазолы, модифицированные фрагментом пространственно-затрудненного фенола, поскольку такой подход приводит к синергизму фармакологического потенциала бензимидазольного ядра с мощной и стабильной антиоксидантной активностью экранированного фенола. С одной стороны, ядро бензимидазола предоставляет удобную платформу для химической модификации, что ярко проявлено среди его противоопухолевых производных, которые могут индуцировать окислительный стресс в раковых клетках, как часть механизма действия, что приводит к его окислительной модификации или деградаци (особенно в условиях окислительного стресса) [4, 5]. С другой стороны, ключевая роль фрагмента пространственно-затрудненного фенола состоит в образовании стабильных феноксильных радикалов и хелатировании ионов переходных металлов (Fe, Cu), катализирующих образование самых опасных АФК.

Цель исследования – поиск малотоксичных и безопасных веществ среди комбинированных дериватов бензимидазола и экранированного фенола, прогнозирование *in silico* соединений с оптимальными фармакометрическими параметрами, изучение антиоксидантной активности *in vitro* и установление количественных зависимостей «структура-активность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проектирование и виртуальный скрининг соединений – производных бензимидазола, содержащих фрагмент экранированного фенола, включало несколько этапов. Структурные формулы целевых соединений были построены с использованием программного пакета BIOVIADraw 17.2. Для прогнозирования потенциальной фармакологической активности созданных структур был проведен виртуальный скрининг с помощью веб-ресурса PASS Online [6]. В результате был получен перечень видов биологической активности для каждого соединения с оценкой вероятности их проявления (Pa). Молекулярное моделирование и подготовка структур на следующем этапе состояло в создании трехмерных молекулярных моделей спроектированных соединений и их геометрическая оптимизация. Эта процедура была выполнена в программе HyperChem 8.0.4 с применением квантово-химического метода Ab Initio в комбинации с базовым набором STO-3G [7], что позволило получить энергетически наиболее выгодную конформацию молекул. Для проведения молекулярного докинга оптимизированные структуры бы-

ли конвертированы из формата *hin* в формат *pdb* с помощью программного обеспечения Open Babel 2.4.1 [8]. Синтезированные целевые соединения были охарактеризованы стандартным набором физико-химических методов. Температуру плавления определяли на приборе ПТП (М) ТУ 92–891. ИК-Фурье-спектры регистрировали на спектрометре ФСМ 1201; образцы для измерения готовили в виде таблеток с безводным бромидом калия. Протонные ЯМР-спектры (¹H-ЯМР) снимали на спектрометре Bruker с рабочей частотой 400 МГц. Для этого соединения растворяли в дейтерированных растворителях (DMSO-d₆ или CDCl₃), внутренним стандартом в которых выступал сигнал самого растворителя.

Общая методика получения производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенола 3a-r

Получение исходного субстрата 2,6-ди-трет-бутил-п-бензохинонимина. Исходный 2,6-ди-трет-бутил-п-бензохинонимин синтезировали по модифицированной методике [9]. Для этого смесь о-фенилендиамина (0.04 моль) и 2,6-ди-трет-бутил-п-бензохинона (0.08 моль) в 30 мл пропилового спирта нагревали с обратным холодильником в режиме кипения в течение 4 часов. По завершении реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и переливали в 100 мл холодной воды. Выпавший осадок фиолетового цвета отфильтровывали, тщательно промывали водой (50 мл) и высушивали. Выход продукта составил 90%. Продукт представляет собой фиолетовый кристаллический порошок с температурой плавления 136–137°C (после перекристаллизации из изопропанола).

Синтез конечных продуктов 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенола 3a-r. В колбе для синтеза смешивали 2,6-ди-трет-бутил-п-бензохинонимин (0.01 моль) и эквивалентное количество (0.01 моль) соответствующего ароматического альдегида. Реакционную массу постепенно нагревали до 140°C до образования расплава, после чего температуру повысили до 190°C. Смесь выдерживали при данной температуре в течение 2 часов в условиях постоянного механического перемешивания, плавно повышая температуру до 200°C к концу реакции. По истечении указанного времени реакционную массу охладили до 120°C и для экстракции продукта добавили 20 мл безводного толуола. Смесь нагревали при перемешивании до полного перевода реакционного плава в раствор. Далее раствор охлаждали ледяной баней до 20°C, что вызывало кристаллизацию целевого продукта. Выпавшие кристаллы отделяли фильтрованием, промывали 15 мл гексана и сушили.

In vitro изучение антиоксидантной активности соединений 3a-r. Антиоксидантную активность бензимидазольных производных, содержащих экранированный фенол, оценивали в тест-системе на основе кукурузного масла. Окисление липидов инициировали с помощью ультрафиолетового облучения (УФО) и химической системы Фентона (H_2O_2/Fe^{2+}). В качестве стандартов сравнения применяли убихинон и бутилированный гидрокситолуол (БГТ) — активный компонент препарата дибунол, представляющий собой классический экранированный фенол. Активность убихинона, принятую за 100% (1,0 у.е.), использовали как базовую единицу для оценки эффективности исследуемых соединений.

Общая методика определения АОА in vitro производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенола 3a-r

Приготовление модельной системы (водно-спирто-масляной эмульсии). Первоначально формируют трехкомпонентную водно-спирто-масляную среду (ВСМ). Для этого 800 мкл кукурузного масла комбинируют с 3 мл этанола и интенсивно встряхивают до образования гомогенной эмульсии. Полученную смесь количественно переносят в мерную колбу на 100 мл и доводят до метки дистиллированной водой при постоянном перемешивании для обеспечения стабильности системы.

Подготовка реагентов. Исследуемое соединение — производное бензимидазола, содержащее фрагмент экранированного фенола, растворяют в подходящем растворителе до получения 10% концентрации. Параллельно готовят рабочие растворы: 10% сульфата железа (II) ($FeSO_4$) и 3% перекиси водорода (H_2O_2).

Моделирование процесса перекисного окисления. В центрифужные пробирки вносят реакционную смесь следующего состава:

- 2 мл приготовленной ранее ВСМ-эмульсии;
- 100 мкл 10% раствора тестируемого соединения;
- 200 мкл 10% раствора $FeSO_4$ (инициатор процесса);
- 10 мкл 3% раствора H_2O_2 (источник активных форм кислорода).

В качестве контрольного образца используют смесь, в которой 100 мкл раствора соединения заменяют эквивалентным объемом дистиллированной воды. Все пробирки помещают в термостат и инкубируют при 37°C в течение 60 минут для протекания реакции окисления. Для осаждения белков и фиксации продуктов реакции по окончании инкубации в каждую пробирку добавляют 1 мл 28% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Пробирки центрифугируют в течение

10 минут при 6000 об/мин. для отделения осадка.

Колориметрическое определение продуктов ПОЛ. Из каждой пробирки отбирают 2 мл надосадочной жидкости (супернатанта), переносят в чистые пробирки и добавляют к ним 1 мл 1% раствора тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Пробирки помещают на кипящую водяную баню на 15 минут, в ходе которой ТБК вступает в реакцию с продуктами окисления с образованием окрашенного комплекса.

Проведение спектрофотометрического анализа. Интенсивность развившейся окраски измеряют на спектрофотометре SF-46 при двух длинах волн:

- 450 нм — для количественной оценки промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов);
- 532 нм — для определения концентрации конечного продукта окисления малонового диальдегида (МДА).

Полученные значения оптической плотности прямо пропорциональны степени окисления в образце и позволяют оценить антиоксидантную активность исследуемого соединения по его способности ингибировать этот процесс.

$$\% \text{ING} = 100 - (I_0/I_K \times 100),$$

где I_0 — оптическая плотность опыта (450+532), ОЕ;

I_K — оптическая плотность контроля (450+532), ОЕ.

АОА выражали в убихиноновых единицах (Q-ЕД), для этого:

$$\text{АОА (Q-ed)} = \% \text{ING}_i - \% \text{ING}_Q,$$

где $\% \text{ING}_i$ — процент уменьшения образования в тест-системе продуктов, реагирующих с ТБК, в присутствии тестируемого синтетического образца;

$\% \text{ING}_Q$ — процент уменьшения образования в тест-системе продуктов, реагирующих с ТБК, в присутствии убихинона.

Для сравнительного анализа в исследовании применяли референтные антиоксиданты: убихинон и бутилированный гидрокситолуол (дибунол), относящийся к классу экранированных фенолов.

Методика внесения соединений заключалась в следующем: нативную субстанцию дибунла в объеме 100 мкл, а также 100 мкл рабочего раствора убихинона добавляли в описанную выше тест-систему. Рабочий раствор убихинона получали путем растворения содержимого одной капсулы в 10 мл дистиллированной воды. Инкубацию проводили в стандартных условиях.

Для статистического анализа полученных данных использовали пакеты прикладных про-

грамм Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, США) и Statistica 10 (Statsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия дизайна новых соединений-лидеров была основана на структуре пространственно затрудненного фенола, выбранного в качестве ключевого скаффолда. Данное ядро обладает выраженной фармакологической активностью и служит стабильной платформой для дальнейших модификаций. Для направленного конструирования молекул с целевой активностью был применен логико-структурный подход, в рамках которого подобраны вторичные фармакофорные фрагменты. Ключевыми из них являются бензимидазольный и арильный радикалы с переменными заместителями. Систематическое варьирование этих заместителей позволяет не только тонко настраивать фармакологический профиль, но и целенаправленно менять геометрию молекулы. Это открывает возможность формирования дополнительных центров комплементарности к биологической мишени, расположенных на заданных расстояниях от центрального скаффолда.

Все виртуальные структуры были построены и оптимизированы в рамках вычислительного эксперимента. Первичное моделирование и геометрическая оптимизация методом Ab Initio с базисным набором STO-3G были выполнены в пакете HyperChem 8.0.4 [7]. Для последующего молекулярного моделирования файлы координат

были конвертированы из формата HIN в PDB с использованием программного обеспечения Open Babel 2.4.1 [8].

На рис. 1 в качестве примера представлены результаты для соединения 3b, демонстрирующие его оптимизированную геометрию и расположение ключевых центров комплементарности, обеспечивающих взаимодействие с биосубстратом.

Согласно данным конформационного анализа прогнозируемых структур 3a-г, введение объемного вторичного фармакофорного фрагмента приводит к образованию стабильных глобулярных конформаций, равномерно распределенных в пространстве вокруг молекулярного скаффолда. Можно предположить, что столь разнообразный набор фармакофорных заместителей способствует увеличению количества центров комплементарности лигандов к активному сайту биосубстрата, что потенциально обуславливает усиление фармакологического действия.

В рамках предварительной скрининговой оценки соединений 3a-г на предмет их синтетической перспективности был выполнен *in silico* анализ спектра вероятных фармакологических эффектов с применением сервиса PASS Online, результаты представлены в таблице 1.

Идентификация соединений 3a-г в ряду 2,6-ди-*tert*-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенолов проводилась с использованием ИК-спектроскопии, ^1H ЯМР и элементного анализа. Некоторые физико-химические характеристики данных соединений представлены в таблице 2.

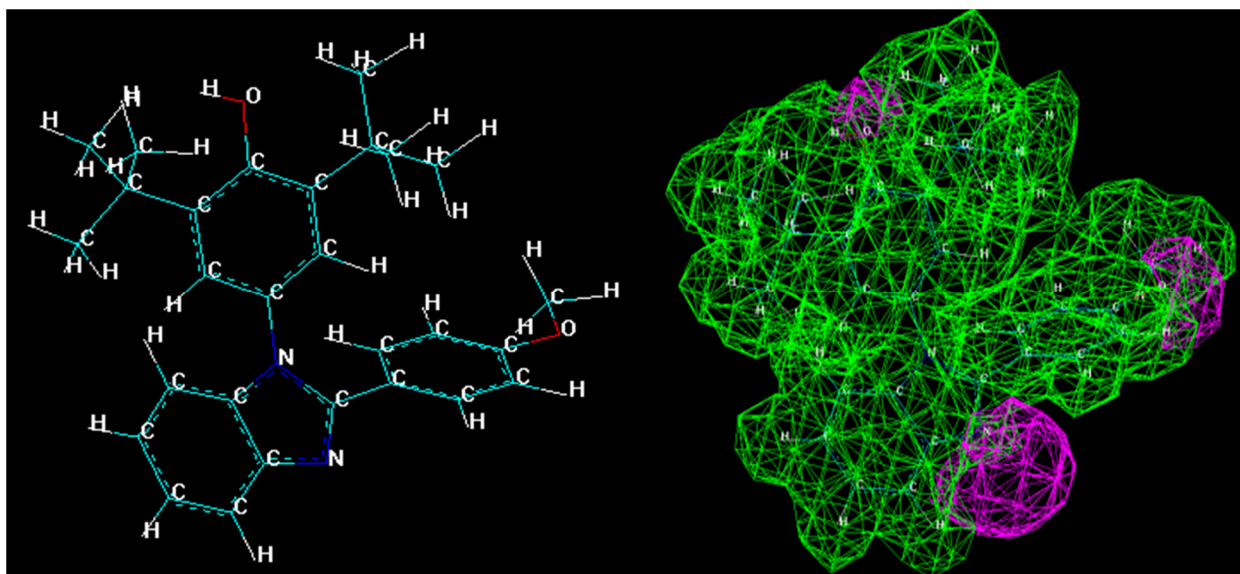


Рис. 1. Оптимизация геометрии 2,6-ди-*tert*-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенола (3b) и центры комплементарности к биосубстрату (выделены фиолетовым).

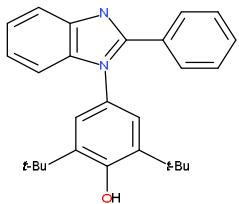
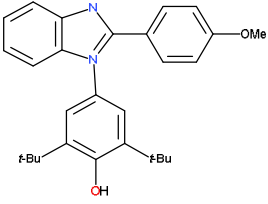
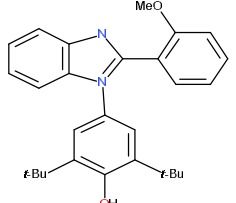
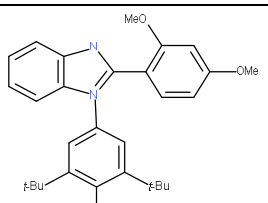
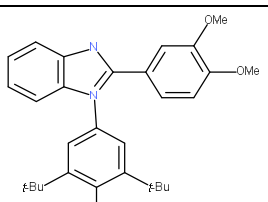
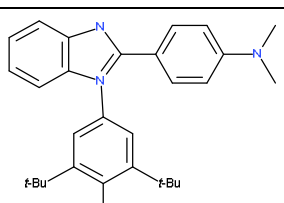
Fig. 1. Optimization of 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenol geometry (3b) and complementarity centers to biosubstrate (highlighted in purple).

Таблица 1

Table 1

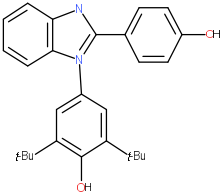
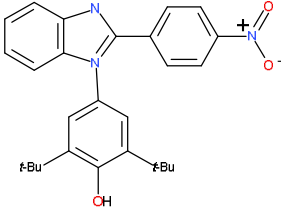
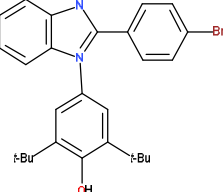
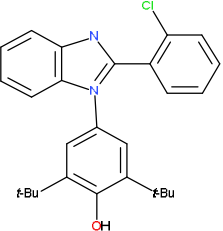
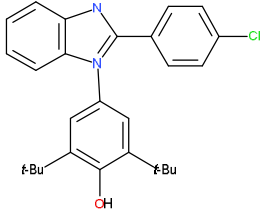
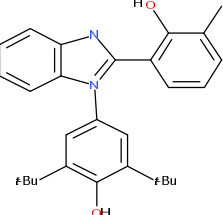
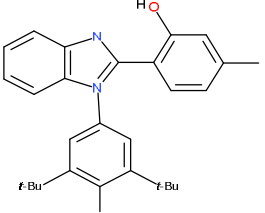
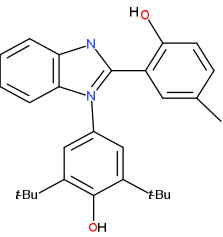
Прогнозируемые виды биологической активности 3a-г с помощью веб-ресурса PASS Online

Predicted biological activities of 3a-g using PASS Online

Соединение	Структурная формула соединения	Вид биологической активности							
		Ингиб. аспульвиндиниметилаллилтрансфер.	Слиз.-мембр. протект.	Ингиб. протон. помпы	Антагон. Тромбокс. В2	Ингиб. убихин. дитох.-С-редукт.	Противовоспалит.	Ингиб. PARP	Леч. остр. неврол. расст.
		Pa – вероятность проявления активности, %							
3a		70.2	76.4	63.4	60.0	68.5	60.6	-	58.9
3b		79.2	68.8	63.8	61.3	67.7	56.5	60.2	-
3c		69.0	60.3	53.0	61.3	58.2	52.5	57.2	-
3d		73.5	72.9	60.3	61.1	72.6	56.2	-	-
3e		71.4	67.0	66.1	58.7	64.0	57.6	62.5	-
3f		-	69.0	55.1	-	-	-	-	56.0

Продолжение таблицы 1

Continuation of the table 1

3g		67.7	76.2	64.3	61.9	64.3	59.5	61.6	58.8
3h		-	73.2	59.5	60.0	80.3	-	-	71.2
3i		72.2	76.3	-	-	-	-	52.0	-
3j		-	71.4	58.0	-	65.8	58.8	-	66.2
3k		-	75.2	59.1	55.4	65.8	57.8	-	63.6
3l		-	78.0	59.6	58.1	61.2	58.7	60.5	56.0
3m		-	71.3	50.0	57.3	62.1	54.1	54.0	-
3n		-	79.8	54.6	60.3	67.6	58.7	58.3	-

3o		74.1	59.1	-	-	-	-	-	-
3p		67.7	77.7	58.3	62.7	71.8	60.0	56.7	54.9
3q		67.2	-	55.0	-	-	-	-	-
3r		58.3	77.1	60.8	57.3	57.3	59.2	60.6	57.1

Примечание: – вероятность проявления биологической активности характеризует значение Pa в %.

Note: – the probability of biological activity is characterized by the value of Pa in %.

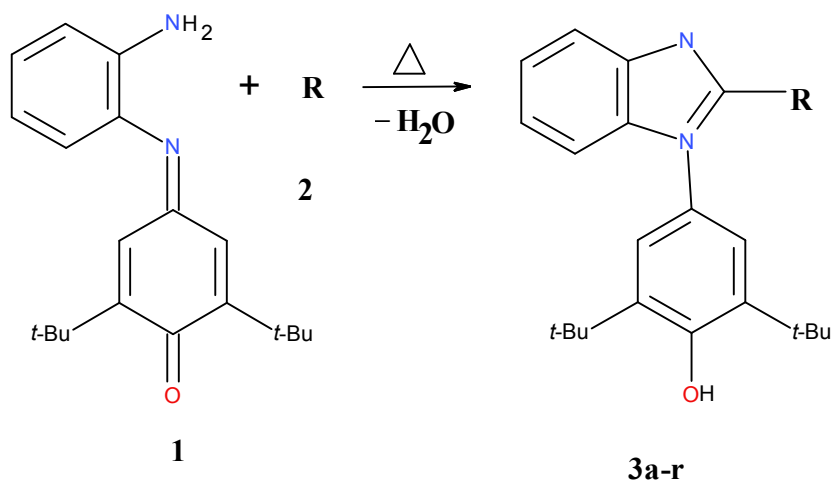


Рис. 2. Синтез 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенолов.

Fig. 2. The synthesis of 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenol.

Примечание: R = Ph (3a), 4-MeOPh (3b), 2-MeOPh (3c), 2,4-MeOPh (3d), 3,4-MeOPh (3e), 4-N(CH₃)₂Ph (3f), 4-OHPh (3g), 4-NO₂Ph (3h), 4-BrPh (3i), 2-ClPh (3j), 4-ClPh (3k), 2-OH-3-MePh (3l), 2-OH-4-MePh (3m), 2-OH-5-MePh (3n), 2-OH-3,5-BrPh (3o), 2-OHPh (3p), 3,5-*t*-Bu-4-OHPh (3q), 4-MePh (3r).

Note: R = Ph (3a), 4-MeOPh (3b), 2-MeOPh (3c), 2,4-MeOPh (3d), 3,4-MeOPh (3e), 4-N(CH₃)₂Ph (3f), 4-OHPh (3g), 4-NO₂Ph (3h), 4-BrPh (3i), 2-ClPh (3j), 4-ClPh (3k), 2-OH-3-MePh (3l), 2-OH-4-MePh (3m), 2-OH-5-MePh (3n), 2-OH-3,5-BrPh (3o), 2-OHPh (3p), 3,5-*t*-Bu-4-OHPh (3q), 4-MePh (3r).

Таблица 2

Table 2

Физико-химические характеристики производных 2,6-ди-*tert*-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенола 3a-r

Physical and chemical characteristics of 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenol derivatives 3a-r

Соединение	Выход, %	Т. пл (ТГФ: ДМФА)	Мол. масса	Брутто-формула*	$\nu_{\text{OH}}, \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{OH...O}}, \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{CH}} (\text{аром.}), \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{t-Bu}}, \text{cm}^{-1}$
3a	80	232-233	409	$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$	3560	3400	3000, 3050	3000, 2850
3b	78	258-259	438	$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$	3630	3410	3000, 3047	3000, 2847
3c	82	229-230	438	$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3400	3010, 3052	3000, 2851
3d	76	234-235	467	$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$	3630	3430	3000, 3050	3005, 2850
3e	74	249-250	467	$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$	3600	3430	3010, 3049	3000, 2900
3f	86	239-240	451	$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$	3610	3400	3012, 3051	3000, 2900
3g	80	219-220	424	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3380	3000, 3050	3000, 2853
3h	80	215-216	453	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$	3620	3410	3012, 3047	3007, 2851
3i	84	209-210	487	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OBr}$	3620	3400	3010, 3053	3000, 2853
3j	80	215-216	442,5	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OCl}$	3580	3380	3012, 3047	3004, 2850
3k	80	220-221	442,5	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{OCl}$	3570	3430	3010, 3049	3004, 2853
3l	74	197-198	437	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3410	3012, 3051	3000, 2904
3m	70	203-204	437	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3410	3012, 3053	3005, 285
3n	72	193-194	437	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$	3580	3420	3010, 3049	3013, 2857
3o	72	205-206	580	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$	3610	3400	3010, 3047	3004, 2853
3p	80	199-200	420	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3400	3011, 3049	3000, 2856
3q	74	216-217	534	$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$	3600	3420	3000, 3053	3004, 2855
3r	76	202-203	422	$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$	3580	3410	3010, 3043	3002, 2852

Примечание:* – по данным элементного анализа (полученные значения соответствуют расчетным).

Note:* – based on elemental analysis (the obtained values correspond to the calculated ones).

In vitro изучение антиоксидантной активности соединений 3a-3r

Оценку антиоксидантных свойств исследуемых соединений проводили в модельных системах на основе кукурузного масла, содержащего комплекс насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Для индукции перекисного окисления липидов использовали два типа индукторов: физический (ультрафиолетовое облучение (УФО-тест-система № 1) и химический (система Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ – тест-система № 2), инициирующий свободно-радикальные процессы.

В качестве стандартных антиоксидантов (референтов) применяли убихинон и бутилированный гидрокситолуол, который является действующим началом препарата дибунола и представляет собой производное экранированного фенола. Антиокислительную активность убихинона во всех экспериментах принимали за эталонную (100% или 1,0 убихиноновая единица, Q-ed).

Исследование показало, что наибольший антиоксидантный эффект в условиях ультрафиолетового облучения продемонстрировали соединения, модифицированные фрагментами экранированного фенола. К лидерам по активности (оцениваемой в убихиноновых единицах) относятся: 3g – в орто-положении гидроксиллом, производных 3l-p (табл. 1, 3).

Среди выявленных лидеров особенно выделяются производные 2,6-ди-*tert*-бутил-4-[2-(R)-3Н-бензимидазол-1-ил]-фенола (3l-p). Эти соединения подавляют свободно-радикальные процессы на 60-67%, что существенно превышает эффективность референтного бутилированного гидрокситолуола, показавшего ингибирование на 39% в аналогично модельной системе.

Остальные протестированные соединения проявили неоднородную антиоксидантную активность. Наименьший эффект зафиксирован у соединения 3q, несущего два фрагмента экранированного фенола. Вероятной причиной низкой

активности является стерическая затрудненность, создаваемая объемной молекулярной структурой, которая препятствует взаимодействию с активными радикалами.

В то же время соединение 3g с гидроксильной группой в пара-положении ароматического кольца, сопряженного с бензимидазольной системой, показало активность, сопоставимую с эталонным убихиноном.

В тест-системе с перекисью водорода стабильно высокие антиокислительные свойства проявили вещества, содержащие в фенильном кольце гидроксильные группы 3l-р (табл. 4). Необходимо отметить менее выраженный эффект в данной тест-системе у этих веществ, что свидетельствует о меньшей устойчивости описываемых соединений к химическим индукторам свободно-радикальных процессов.

Таким образом, по модифицированной методике получены 18 производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[2-(R)-3H-бензимидазол-1-ил]-фенола, структура которых подтверждена методами ¹H-ЯМР, элементного анализа, ИК-спектроскопии. По данным *in silico* прогноза на платформе PASS Online, изучаемые соединения в значительной степени могут стабилизировать клеточные мембраны, а также могут обладать опосредованно связанными с антиоксидантной активностью антитромботическими, противовоспалительными свойствами.

В ходе первичного фармакологического скрининга *in vitro* в тест-системах, инициируемых физическими и химическими индукторами ПОЛ, выявлены соединения-лидеры 3l-р, превосходящие референтные соединения – убихинон и дибунол в аналогичных условиях.

Таблица 3

Table 3

Антиоксидантная активность соединений 3a-г и референтов в тест-системе с УФО/Fe²⁺

Antioxidant activity of compounds 3a-r and referents in the test system with UVR/Fe²⁺

Соединение	Концентрация, моль/л	Оптическая плотность		АОА, % (Q-ed)
		λ=450 нм	λ=532 нм	
3a	1.0×10 ⁻³	0.425±0.01	0.345±0.01	23.0 (2.1)
3b	1.0×10 ⁻³	0.457±0.01	0.403±0.03	14.0 (1.3)
3c	1.0×10 ⁻³	0.461±0.02	0.419±0.02	12.0 (1.1)
3d	1.0×10 ⁻³	0.450±0.02	0.390±0.02	16.0 (1.4)
3e	1.0×10 ⁻³	0.466±0.03	0.434±0.01	10.0 (0.9)
3f	1.0×10 ⁻³	0.365±0.004	0.235±0.001	40.0 (3.6)
3g	1.0×10 ⁻³	0.350±0.004	0.160±0.001	49.0 (4.4)
3h	1.0×10 ⁻³	0.462±0.01	0.428±0.008	11.0 (1.0)
3i	1.0×10 ⁻³	0.422±0.004	0.328±0.003	25.0 (2.3)
3j	1.0×10 ⁻³	0.415±0.006	0.305±0.002	28.0 (2.5)
3k	1.0×10 ⁻³	0.404±0.006	0.296±0.004	30.0 (2.7)
3l	1.0×10 ⁻³	0.276±0.003	0.074±0.001	65.0 (5.9)
3m	1.0×10 ⁻³	0.284±0.003	0.116±0.001	60.0 (5.4)
3n	1.0×10 ⁻³	0.282±0.002	0.108±0.002	61.0 (5.5)
3o	1.0×10 ⁻³	0.278±0.003	0.082±0.001	64.0 (5.8)
3p	1.0×10 ⁻³	0.0274±0.004	0.056±0.001	67.0 (6.1)
3q	1.0×10 ⁻³	0.287±0.002	0.133±0.001	58.0 (5.3)
3r	1.0×10 ⁻³	0.412±0.006	0.298±0.005	29.0 (2.6)
Убихинон	1.0×10 ⁻³	0.460±0.003	0.430±0.001	11.0 (1.0)
Гидроксibuти- лированный толуол	1.0×10 ⁻³	0.391±0.005	0.219±0.002	39.0 (3.5)

Таблица 4

Table 4

Антиоксидантная активность соединений 3a-г и референтов в тест-системе с $\text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$ Antioxidant activity of compounds 3a-r and referents in the $\text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$ test system

Соединение	Концентрация, моль/л	Оптическая плотность		АОА, % (Q-ed)
		$\lambda = 450 \text{ нм}$	$\lambda = 532 \text{ нм}$	
3a	1.0×10^{-3}	0.432 ± 0.001	0.368 ± 0.001	20.0 (1.2)
3b	1.0×10^{-3}	0.460 ± 0.001	0.420 ± 0.003	12.0 (0.7)
3c	1.0×10^{-3}	0.469 ± 0.002	0.431 ± 0.002	10.0 (0.8)
3d	1.0×10^{-3}	0.450 ± 0.002	0.411 ± 0.002	13.0 (1.0)
3e	1.0×10^{-3}	0.463 ± 0.003	0.427 ± 0.001	11.0 (0.7)
3f	1.0×10^{-3}	0.394 ± 0.004	0.226 ± 0.001	38.0 (2.4)
3g	1.0×10^{-3}	0.355 ± 0.004	0.195 ± 0.001	45.0 (2.8)
3h	1.0×10^{-3}	0.474 ± 0.001	0.446 ± 0.008	8.0 (0.5)
3i	1.0×10^{-3}	0.430 ± 0.004	0.360 ± 0.003	21.0 (1.3)
3j	1.0×10^{-3}	0.422 ± 0.006	0.358 ± 0.002	25.0 (1.6)
3k	1.0×10^{-3}	0.419 ± 0.006	0.311 ± 0.004	27.0 (1.7)
3l	1.0×10^{-3}	0.278 ± 0.003	0.082 ± 0.001	64.0 (4.0)
3m	1.0×10^{-3}	0.323 ± 0.003	0.107 ± 0.001	57.0 (3.6)
3n	1.0×10^{-3}	0.321 ± 0.002	0.099 ± 0.002	58.0 (3.6)
3o	1.0×10^{-3}	0.281 ± 0.003	0.109 ± 0.001	61.0 (3.8)
3p	1.0×10^{-3}	0.280 ± 0.004	0.090 ± 0.001	63.0 (3.9)
3q	1.0×10^{-3}	0.326 ± 0.003	0.114 ± 0.001	56.0 (3.5)
3r	1.0×10^{-3}	0.429 ± 0.006	0.351 ± 0.005	22.0 (1.4)
Убихинон	1.0×10^{-3}	0.450 ± 0.003	0.390 ± 0.001	16.0 (1.0)
Гидроксibuти- лированный толуол	1.0×10^{-3}	0.398 ± 0.005	0.237 ± 0.002	36.5 (2.3)

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

Цакулова Т.В. – проведение экспериментальной части работы, установление структуры полученных соединений, статистическая обработка полученных результатов, написание статьи, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме исследования; Кодонида И.П. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Чиряпкин А.С. – построение виртуальных структур моделируемых соединений, оптимизация их геометрии и форматирование файлов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liang P., Kolodieznyi D., Creeger Y. Subcellular Singlet Oxygen and Cell Death: Location Matters. *Front Chem.* 2020;8 1-11. DOI: 10.3389/fchem.2020.592941.
- Bennici G., Almahasheer H., Alghrably M., Valensin D. Mitigating diabetes associated with reactive oxygen species (ROS) and protein aggregation through pharmacological interventions. *RSC Adv.* 2024;14:17448-17460.

- Shlapakova T., Kostin R., Tyagunova E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2020;46 (5):657-674.
- Komarova E.F., Zhukovskaya O.N., Lukbanova E.A., Yengibaryan M.A., Vashenko L.N., Kharagezov D.A., Pozdnyakova V.V., Ushakova N.D. et al. Benzimidazole derivative as antitumor drug against experimentally induced lung carcinoma. *Bulletin of RSMU.* 2021;(3):44-48. DOI: 10.24075/BRSMU.2021.031. EDN: KSAVLG.
- Семенова А.А., Аракелян А.В., Зейналова П.А., Тумян Г.С. Опыт применения бендамустина (Розамустин); безопасность и эффективность. *Онкогематология.* 2020;15(3):27-37 [Semenova A.A., Arakelyan A.V., Zeynalova P.A., Tumyan G.S. Experience in the use of bendamustine (Rozamustin); safety and efficacy. *Oncohematology.* 2020; 15 (3): 27-37 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-27-37. EDN: VNPBJ.
- Poroikov V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations. *Russian Chemical Bulletin.* 2019;68(12):2143-2154.
- Ravi L. Handbook on protein-ligand Docking tool: AutoDock4. *Journal of Medical Science.* 2016;4:28-33.
- Brian J. Hyperchem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences.* 1992;32:757-759.

9. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1988. 157 с. [Pozharsky A.F., Anisimova V.A., Tsupak E.B. Practical work on the chemistry of heterocycles. Rostov-on-Don: Publishing house Rost. University, 1988. 157 p. (in Russ.)].
Danilov D., Zhukov V., Kulikov A. Comparative analysis of statistical methods of scientific publica-

tions classification in medicine. Computer Research and Modeling. 2020;12(4):921-933.
DOI:10.20537/2076-7633-2020-12-4-921-933.

Поступила в редакцию 03.10.2025

Подписана в печать 25.04.2026

Для цитирования: Цакулова Т.В., Кодониди И.П., Чиряпкин А.С. Прогноз, антиоксидантная активность *in silico* и синтез производных 2,6-ди-*tert*-бутил-4-[2-(R)-3h-бензимидазол-1-ил]-фенола. *Человек и его здоровье*. 2026;29(1):70–81. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/08. EDN: UJYYBD.

PROGNOSIS, ANTIOXIDANT ACTIVITY IN SILICO AND SYNTHESIS OF 2,6-DI-TERT-BUTYL-4-[2-(R)-3H-BENZIMIDAZOL-1-YL]-PHENOL DERIVATIVES

© Tsakulova T.V.^{1,2}, Kodonidi I.P.², Chiryapkin A.S.²

¹ North Ossetian State Medical Academy (NOSMA)

40, Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362019, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (PMPI – branch of VolgSMU)

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Region, 357532, Russian Federation

As part of the study, a method was developed for the synthesis of new benzimidazole derivatives modified with a fragment of spatially hindered phenol. The key step in the synthesis was the condensation reaction of 2,6-di-tert-butyl-p-benzoquinonimine with a number of aromatic and aliphatic aldehydes, which made it possible to obtain the desired compounds – 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenols. Identification and confirmation of the structure of the synthesized substances were carried out using a set of physicochemical methods, including elemental analysis, IR and ¹H-NMR spectroscopy. Assessment of antioxidant properties in vitro showed that a number of the obtained compounds have pronounced activity, and some of them have shown higher efficiency compared to reference substances – ubiquinone and dibunol.

Objective – purposeful synthesis of a number of 2,6-di-tert-butyl-4-[2(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenol derivatives using an improved procedure and subsequent comprehensive assessment of their antioxidant potential.

Materials and methods. Synthesis of hybrid structures based on benzimidazole and shielded phenol was carried out using a modified method based on classical organic synthesis approaches. Elucidation of structure and identity of all target compounds were performed using a complex of analytical methods including IR, NMR ¹H spectroscopy and elemental analysis. The antioxidant activity of the synthesized samples was studied in a model system based on corn oil rich in a complex of saturated and unsaturated fatty acids. Lipid peroxidation in this system was induced both physically (UV irradiation) and chemically using the Fenton system (H₂O₂/Fe²⁺) as a free radical producer. For comparative analysis under identical conditions, the antiradical activity of the reference compounds ubiquinone and butylated hydroxytoluene was studied. The latter is the active ingredient of the drug dibunol and is a classic example of shielded phenol.

Results. Antioxidant properties were studied in vitro for synthesized benzimidazole derivatives modified by introduction of spatially hindered phenol fragment. The results indicate a significant antioxidant effect exceeding that of the reference compounds (ubiquinone and dibunol). A number of leading compounds with maximum activity have been identified.

Conclusion. The promise of 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl] phenols is due to their pronounced antioxidant activity, which opens up opportunities for studying a number of pharmacological effects mediated by it.

Keywords: 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenols; benzimidazoles; sterically hindered phenols; in silico modeling; antioxidant activity; reactive oxygen species (ROS); lipid peroxidation (POL); PASS Online.

Tsakulova Tamara V. – Senior Lecturer, Department of Pharmacy, NOSMA, Vladikavkaz, Russian Federation; applicant for the Department of Pharmaceutical Chemistry, PMPI – branch VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0004-9358-6772. E-mail: tsakulova7@mail.ru (corresponding author)

Kodonidi Ivan P. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, PMPI – branch VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Chiryapkin Alexey S. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior lecturer at the Department of Pharmaceutical Chemistry, PMPI – branch VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8207-2953. E-mail: alexey.chiryapkin@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

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

AUTHORS CONTRIBUTION

Tsakulova T.V. – conducting an experimental part of the work, establishing the structure of the obtained compounds, statistical processing of the results obtained, writing an article, analyzing and interpreting the data obtained, review of publications on the research topic; Kodonidi I.P. – study concept and design development, text editing, approval of the final version of the article; Chiryapkin A.S. – building virtual structures of simulated connections, optimizing their geometry and formatting files.

Received 03.10.2025

Accepted 25.04.2026

For citation: Tsakulova T.V., Kodonidi I.P., Chiryapkin A.S. Prognosis, antioxidant activity in silico and synthesis of 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(R)-3H-benzimidazol-1-yl]-phenol derivatives. *Humans and their health*. 2026;29(1):70–81. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/08. EDN: UJYYBD.

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 и антропология
- 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

3.4. Фармацевтические науки

- 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Направляя статью в журнал, автор тем самым:

- передает редакции журнала «Человек и его здоровье» права на издание и переводы своей работы (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи (в частности, что статья не была опубликована ранее, в том числе частично и/или на другом языке, и не находится на рассмотрении в другом журнале);
- гарантирует соблюдение международных и российских этических и правовых норм при проведении экспериментальных, доклинических и клини-

ческих исследований, а также соответствующих норм публикационной этики;

- подтверждает, что статья не содержит сведений, относящихся к контролируемым технологиям, либо публикация таких сведений согласована специальным экспертным советом;

- несет полную ответственность за целостность и достоверность данных, а также точность их анализа;

- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование, а также для публикации любой информации, полученной редакцией в отношении статьи (в частности, занимаемой должности и места работы, адреса электронной почты, ORCID iD и т.д.);

- подтверждает ознакомление с текстом рукописи и его полное одобрение;

- дает своей волей и в своих интересах согласие на предоставление в редакцию своих полных, актуальных и достоверных персональных данных (в необходимом согласно правилам журнала составе) и их обработку любым способом, а также включение в общедоступные источники, на срок до достижения цели обработки персональных данных или до момента утраты необходимости в их достижении;

- соглашается с тем, что научная статья будет распространяться на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License (CC BY), при которой опубликованные материалы могут быть использованы в коммерческих или некоммерческих целях при указании авторов;

- полностью принимает правила (Редакционную политику и Правила для авторов) журнала «Человек и его здоровье».

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев, возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются в электронном виде через сайт либо на почту kursk-vestnik@mail.ru:

- официальное направление с подписью и печатью руководителя от учреждения, в котором выполнена работа (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение с подписью и печатью;

- статья (включая рефераты на русском и английском языках, сведения об авторах, таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) в формате *.doc, *.docx или *.rtf. Для

удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется начиная с первой;

- скан-копия авторского соглашения в формате PDF.

В сведениях об авторах на русском и английском языках для каждого автора отдельно указывается:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- ученая степень, ученое звание,
- должность, место и полный почтовый адрес работы,
- адреса электронной почты,
- ORCID iD (Open Researcher and Contributor iD),
- контактные номера телефонов (мобильные и рабочие).

Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное).

3. *Материалы представляется в формате *.doc, *.docx или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.*

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы).

4. *Рефераты* как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- шифр и наименование специальности, по которой выполнена представляемая работа;
- УДК (указывается только в реферате на русском);

- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв) – должно точно отражать содержание статьи;

- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название и полный почтовый адрес учреждений, в которых выполнена работа.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифичных особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

После указания полного названия учреждения в скобках приводится аббревиатура с его общепринятым сокращением, *например*:

Курский государственный медицинский университет (КГМУ),

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

Англоязычный вариант:

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

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям;

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);

- аннотация;

- ключевые слова (keywords) или словосочетания через точку с запятой (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 150 до 250 слов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой связанный структурированный текст со следующими подзаголовками: **Цель (Objective), Материалы и методы (Materials and methods), Результаты (Results), Заключение (Conclusion)**. Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. *Текст статьи* приводится на следующей за англоязычной версией реферата странице.

При этом еще раз, но уже ЗАГЛАВНЫМИ буквами, на двух языках дублируется название статьи.

Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В тексте статьи могут быть использованы только следующие подзаголовки: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» (на русском и английском языках), «ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ» (на русском и английском языках), «ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ» (на русском и английском языках), «СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ» (на русском и английском языках), «ЛИТЕРАТУРА».

Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ» (см. п. 14 настоящих Правил), для чего необходимо заручиться письменным согласием перечисляемых лиц (в редакцию не предоставляется).

6. Микрофотографии и рисунки.

После каждого изображения в тексте статьи должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений, выполненные на двух языках: русском и английском. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации.

Иллюстрации должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Отдельными файлами в форматах .jpg, .png или .tiff с разрешением не менее 300 dpi в редакцию также предоставляются исходные версии иллюстраций без каких-либо обозначений на них.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Если иллюстрация создана с помощью специализированных программ, таких как Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft PowerPoint, LibreOffice Adobe Photoshop, GIMP и др., то в редакцию предоставляется исходный файл (например, формата .xls, .xlsx) с возможностью внесения изменений и редактирования оформления рисунка.

7. *Таблицы* (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

В таблицах сразу же после русскоязычного текста также приводится перевод на английский язык всех заголовков, цифр, единиц измерения и т.д.

8. *Сокращение слов в статье* допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Литература / References.

Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в порядке цитирования. Список литературы оформляется согласно стилю «Vancouver», **правила оформления списка литературы можно скачать на официальном сайте журнала: <https://www.kursk-vestnik.ru/> (в разделе «Правила для авторов».**

При оформлении ссылок в начале цитируемой работы указываются ВСЕ АВТОРЫ! Обязательным является указание DOI, EDN и/или URL при его наличии у статьи.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы и другие нерецензуемые источники.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Конфликт интересов / Conflict of interest.

После изложения результатов исследования и их обсуждения авторы указывают наличие/отсутствие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи» (The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

11. Личный вклад авторов / Authors contribution.

Если в авторском списке представлено **более 1 автора**, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора, например: разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи и т.д.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

12. Источники финансирования / Source of financing.

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования» (The authors state that there is no funding for the study).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

13. Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics.

В случае если направляемая на публикацию работа выполнена с участием людей и/или животных, в данном разделе необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

При проведении научно-исследовательских проектов с участием людей испытуемые должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

14. Благодарности.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «БЛАГОДАРНОСТИ».

15. Авторское соглашение.

В редакцию предоставляется скан-копия Авторского соглашения в формате PDF по форме, представленной на сайте журнала.

Если авторы представляют различные учреждения и/или получение подписей всех авторов одновременно сопряжено со значительными трудностями, допустимо прислать Авторское соглашение частями. При этом указанные части должны быть идентичны друг другу, включать все пункты настоящего Авторского соглашения и могут отличаться только последним пунктом – составом подписей соавторов. Иными словами, каждый из авторов должен быть ознакомлен со всеми пунктами настоящего Авторского соглашения, в чем редакция должна быть уверена благодаря получению от всех соавторов заполненного и подписанного (либо отдельно, либо коллективно) соглашения.

16. Рецензирование.

Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется

предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 11.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 25.04.2026.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 55(Г).