

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией

М. А. Шамбатов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>, Muraz.shambatov@rambler.ru

Н. В. Изможерова^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

А. А. Попов^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

И. Ф. Гришина¹, grishif@mail.ru

А. А. Вихарева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

Г. Б. Колотова^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0001-8889-0543>, kolotova@gkb40.ur.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Городская клиническая больница № 40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

Резюме

Цель работы. Оценить взаимосвязь недифференцированной дисплазии соединительной ткани и атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин постменопаузального периода.

Материалы и методы. Одномоментное исследование 120 женщин, медиана возраста — 68 (65-70) лет, продолжительность постменопаузы — 18 (16-21) лет. Проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны. Нормальной толщиной комплекса «интима — медиа» признавались значения < 0,9 мм, увеличение толщины комплекса «интима — медиа» более 1,3 мм рассматривалось как атеросклеротическая бляшка. Проведено определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов с помощью энзиматического колориметрического метода. Верификация недифференцированной дисплазии соединительной ткани проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов. Первую группу составили 27 (22,5%) человек с верифицированной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Во вторую группу включили 93 (77,5%) женщины без недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах (Q1-Q3). Различия оценивали с использованием критериев Манна — Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Утолщение толщины комплекса «интима — медиа» выявлено в 18 (67%) случаях в группе 1 и в 63 (65%) случаях в группе 2, различия статистически незначимы. Атеросклеротические бляшки установлены у 17 (63%) пациенток 1-й группы и 62 (67%) пациенток 2-й группы. Пациенты с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризовались более низкими значениями уровня общего холестерина ($p = 0,03$) и увеличением холестерина липопротеидов высокой плотности ($p = 0,03$). Лишь у 23 (19%) человек установлены адекватные значения уровня витамина D в сыворотке, в 97 (81%) случаях выявлено снижение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D ≤ 30 нг/мл. Среди пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани значимо чаще выявлялась патологическая извитость позвоночной артерии ($\chi^2 = 5,77$, $df = 1$, $p = 0,017$). При оценке линейных параметров кровотока в брахиоцефальных артериях значимые различия установлены только в показателях диастолической скорости в позвоночной артерии справа.

Заключение. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток в постменопаузе с артериальной гипертензией выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. При наличии критериев недифференцированной дисплазии соединительной ткани чаще выявлялась патологическая извитость позвоночных артерий. Снижение диастолической скорости на фоне низких значений пульсационного индекса позвоночной артерии у пациенток с недифференциро-

ванной дисплазией соединительной ткани может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, направленной на сохранение регионарного кровотока головного мозга на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, ультразвуковая доплерография, дефицит витамина D, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Для цитирования: Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф., Вихарева А. А., Колотова Г. Б. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода с недифференцированной дисплазией и артериальной гипертензией. *Лечащий Врач*. 2023; 12 (26): 82-89. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.012>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Carotid atherosclerosis in postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue dysplasia

Muraz A. Shambatov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>, Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

Irina F. Grishina¹, grishif@mail.ru

Anna A. Vikhareva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

Galina B. Kolotova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8889-0543>, kolotova@gkb40.ur.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia

³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the relationship between undifferentiated connective tissue dysplasia and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (BCA) in postmenopausal women.

Materials and methods. A cross-sectional study enrolled 120 women, aged 68 (65 ± 70) years, the duration of menopause: 18 (16 ± 21) years. Ultrasound duplex scanning of the of the brachiocephalic zone arteries extracranial parts has been performed. The normal thickness of the intima-media complex (TIMT) was considered to be < 0.9 mm, an increase in TIMT of more than 1.3 mm was interpreted as the presence of an atherosclerotic plaque (AP). Total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, serum triglyceride levels were assessed by the enzymatic colorimetric method. UCTD was verified according to the clinical guidelines the Russian Scientific Medical Society of Therapists. The first group consisted of 27 (22.5%) people with verified undifferentiated connective tissue dysplasia. The second group included 93 (77.5%) women without undifferentiated connective tissue dysplasia. The measure of data averaging is the median (Me), the measure of dispersion is the interquartile range ($Q1 \pm Q3$). Mann – Whitney, χ^2 – Pearson tests were used. Differences, associations and correlations were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Thickening of IMT was detected in 18 (67%) cases in Group 1 and in 63 (65%) cases in Group 2, the differences were not significant. Atherosclerotic plaques were found in 17 (63%) patients of the Group 1 and 62 (67%) patients of the Group2. Only 23 (19%) study participants has adequate serum vitamin D levels, in 97 (81%) cases, a decrease in the serum level of 25-hydroxyvitamin D ≤ 30 ng/ml was detected. No direct relationship was found between the serum vitamin D level and the brachiocephalic arteries intima-media complex thickness. Vitamin D deficiency was associated with higher LDL cholesterol ($p = 0.03$) and lower HDL cholesterol ($p = 0.03$) levels. Patients with UCTD had more frequent pathological tortuosity of the vertebral artery: 8 (30%) in Group 1 versus 9 (9%) in Group 2 ($\chi^2 = 5.77$, $df = 1$, $p = 0.017$). When assessing the linear parameters of blood flow in the brachiocephalic arteries in local samples, significant differences were found only in the right vertebral artery diastolic velocity values. However, in patients with UCTD, which is associated with the use of resistive properties of blood vessels.

Conclusion. In this study, more than half of postmenopausal patients with arterial hypertension atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries has been revealed. In the presence of UCTD criteria, pathological tortuosity of the vertebral arteries was more often detected. A decrease in diastolic velocity against the background of low values of the pulsation index of the vertebral artery in patients with UCTD may be a consequence of the participation of vertebral arteries in extracerebral and intracerebral circulation aimed at preserving regional blood flow of the brain against a background of a more significant decrease in the elastic properties of the arteries

Keywords: carotid atherosclerosis, ultrasonography, doppler, vitamin D deficiency, connective tissue dysplasia.

For citation: Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F., Vikhareva A. A., Kolotova G. B. Carotid atherosclerosis in postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2023; 12 (26): 82-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.012>

Conflict of interests. Not declared.

В постменопаузальном периоде существенно возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, в частности острого нарушения мозгового кровообращения [1, 2]. В репродуктивном периоде частота инсульта у женщин значительно ниже, чем у мужчин, однако уже в возрасте 45–54 лет частота инсульта среди женщин вдвое превышает таковую у их ровесников-мужчин [2, 3]. При этом на женщин приходится больше половины смертей, связанных с инсультом [4]. Патогенез повышения риска инсульта в постменопаузе связывают со снижением функции яичников, ассоциированным с прогрессированием атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) [1, 2].

Атеросклероз БЦА — основной патологический процесс, приводящий к ишемическому инсульту, ускоряющийся в постменопаузальном периоде [5]. Наступление менопаузы ассоциировано с увеличением частоты выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях [6].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — большая группа генетически детерминированных состояний, возникающих вследствие нарушения развития соединительной ткани, которое морфологически характеризуется изменениями коллагеновых и эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов [7]. Генетические мутации, приводящие к НДСТ, обуславливают нарушение сборки коллагена и эластина, снижают прочность сосудистой стенки и приводят к развитию сосудистого синдрома, включающего расширение артерий эластического типа, бифуркационно-гемодинамические аневризмы, патологическую извитость и долихоэктазию локальных расширений мышечного типа [8].

Атеросклеротический процесс характеризуется ремоделированием артерий, обуславливающим прогрессирующее субэндотелиальное накопление липидов и развитие атероматозных бляшек через сложную серию клеточных событий, происходящих внутри артериальной стенки в ответ на различные местные сосудистые циркулирующие факторы, при этом воспаление играет главную роль во всех фазах атеросклеротического процесса [9, 10]. Наиболее значимыми факторами, способствующими атеросклерозу, являются артериальная гипертензия (АГ), курение и гиперхолестеринемия [11].

В контексте сложного патогенеза атеросклеротического поражения БЦА, в том числе у пациентов с НДСТ, значительный интерес представляет поиск альтернативных факторов риска развития данного состояния. Одним из новых факторов, рассматриваемых в контексте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является уровень витамина D в организме [12, 13]. Каждый второй или по меньшей мере каждый третий житель земного шара имеет недостаточное обеспечение витамином D [14]. Дефицит витамина D широко распространен и среди женщин в постменопаузе [15]. Классические представления о функции витамина D подтверждаются тем, что рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) активно экспрессируется на остеобластах, но при этом VDR обнаружен и во многих других тканях, включая нервную, железистый эпителий, лейкоциты, эндотелиоциты и кардиомиоциты [13, 16].

Растущее количество публикаций подтверждает обратную связь между концентрациями 25(OH)D и распространенностью ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт, а также смертностью от ССЗ, особенно очевидна данная связь при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с сывороточным уровнем витамина D ниже 25 нмоль/л [12, 13, 15, 17]. Метаанализ 11 обсервационных исследований с участием 16 434 пациентов свидетельствует о четкой связи сывороточного уровня витамина D и атеросклероза БЦА [18].

Целью данной работы было оценить гемодинамические показатели в БЦА у женщин в поздней постменопаузе и имеющих признаки НДСТ.

Материалы и методы исследования

В одномоментное исследование включено 120 женщин, медиана возраста которых составила 68 (65–70) лет, продолжительность постменопаузы — 18 (16–21) лет. В первую группу вошли 27 (22,5%) пациенток с верифицированной НДСТ. Во вторую группу включили 93 (77,5%) женщины без НДСТ. Различий по возрасту и продолжительности постменопаузы между группами не выявлено.

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, АГ, установленная не ранее чем за 5 лет до включения в исследование, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие гемодинамически значимых стенозов БЦА, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, реваскуляризация коронарных артерий, хронические заболевания в стадии обострения.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов [8]. Клинические проявления у пациентов расценивались как НДСТ при вовлечении в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхолегочная, пищеварительная, нервная, органа зрения) с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда. При суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17 делалось заключение о наличии у пациента НДСТ [8].

Всем включенным в исследование проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны с цветным доплеровским картированием (УЗДС БЦА) в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступами на аппарате SAMSUNG H60 по стандартному протоколу. Нормальной толщиной комплекса «интима — медиа» (ТКИМ) признавалась при значениях < 0,9 мм, увеличение ТКИМ более 1,3 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки [19, 20]. Показатели периферического сопротивления артерий оценивали с помощью расчета индекса сопротивления (индекс Пурсело) и пульсационного индекса (индекс Гослинга). Индекс сопротивления (Resistivity Index, RI), отражающий циркуляторное сопротивление дистальнее места измерения рассчитывали по формуле: $(V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{systolic}}$. Пульсационный индекс (Pulsatility Index, PI), отражающий сопротивление кровотоку, рассчитывали по формуле: $(V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{mean}}$. Также у 79 пациенток (19 с НДСТ и 60 без НДСТ) были доступны линейные показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА).

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью энзиматического колориметрического метода.

Для оценки уровня 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) использовали хемилюминесцентный иммунный анализ на приборе Access 2, Beckman Coulter, США. Образцы венозной крови забирались после 8-часового голодания, при этом прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался. Для интерпретации концентрации 25(ОН)D использовалась классификация Российской ассоциации эндокринологов: уровень витамина D признавался адекватным при концентрации 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл, недостаточным – при концентрации ≤ 30 нг/мл [21].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0 (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных – медиана (Me), мера разброса – интерквартильный размах (Q1-Q3). Различия оценивали с использованием критериев Манна – Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО УГМУ на заседании № 6 от 18.09.2020). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Пациенты включались в исследование на условиях добровольного информированного согласия.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. По результатам оценки БЦА пациенток, включенных в исследование, утолщение ТКМ выявлено в 18 (67%) случаях в группе 1 и в 63 (65%) случаях в группе 2, различия в частоте выявления незначимы. Атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (63%) пациенток 1-й группы и 62 (67%) пациенток группы 2 (табл. 1). Статистически значимых различий в частоте выявления различных степеней АГ и стадий гипертонической болезни (ГБ) между группами не установлено (табл. 1).

Пациенты с НДСТ характеризовались более низкими значениями общего холестерина ($p = 0,03$) и увеличением ХС ЛПВП ($p = 0,03$).

Лишь у 23 (19%) человек установлены адекватные значения уровня витамина D, в 97 (81%) случаях выявлено снижение сыровоточного уровня 25-гидроксивитамина D ≤ 30 нг/мл (табл. 1).

В текущем исследовании не выявлено прямых взаимосвязей между уровнем витамина D в сыворотке крови и ТКМ БЦА, оцененной посредством УЗДС с цветным картированием. При этом установлена ассоциация дефицита витамина D с классическими факторами кардиоваскулярного риска: увеличением уровня ХС ЛПНП ($p = 0,02$) и снижением ХС ЛПВП ($p = 0,04$).

При дуплексном сканировании экстракраниальных отделов БЦА выявлены макрососудистые изменения в виде С- и S-образной извитости внутренней и общей сонных артерий (ВСА и ОСА) и извитости ПА (табл. 2), что может свидетельствовать о ремоделировании сосудистой стенки, направленном на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока

у пациенток исследуемых групп. Однако более высокая частота регистрируемой извитости позвоночной артерии (ПА) – в 8 (30%) случаях у пациенток с НДСТ против 9 (9%) у пациенток без НДСТ ($\chi^2 = 5,77$, $df = 1$, $p = 0,017$) позволяет предположить более значимое снижение упруго-эластических свойств артерий у последних.

При оценке скоростных характеристик кровотока на экстракраниальном уровне в бассейнах ОСА и ВСА установлено сохранение адекватного кровотока в исследуемом бассейне как у пациенток с НДСТ, так и без нее. Аналогичные результаты получены и в отношении кровотока в СМА, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (PI) в ответ на снижение кровотока на интракраниальном уровне. Представленные данные свидетельствуют о ремоделировании сосудистой стенки и сохранении миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. На интракрани-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients included in the study [table compiled by the authors]

Показатель	Вся выборка (n = 120)	Пациенты с НДСТ (n = 27)	Пациентки без НДСТ (n = 93)	p
Возраст, лет	68 (65 $\pm$ 70)	67 (64 $\pm$ 70)	68 (65 $\pm$ 70)	0,45
Длительность менопаузы	18 (16 $\pm$ 21)	18 (14 $\pm$ 20)	18 (16 $\pm$ 21)	0,27
Степень АГ, n (%)				$\chi^2 = 2,26$, $df = 2$, $p = 0,323$
1-я степень	26 (22%)	5 (18%)	21 (22%)	
2-я степень	35 (29%)	11 (41%)	24 (26%)	
3-я степень	59 (49%)	11 (41%)	48 (52%)	
Стадия АГ, n (%)				$\chi^2 = 0,21$, $df = 2$, $p = 0,902$
1-я стадия	3 (2,5%)	1 (4%)	2 (2%)	
2-я стадия	54 (45%)	12 (44%)	42 (45%)	
3-я стадия	63 (52,5%)	14 (52%)	49 (53%)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,10 (4,30 $\pm$ 6,06)	5,79 (4,90 $\pm$ 6,80)	5,56 (4,66 $\pm$ 6,50)	0,034
Триглицериды, ммоль/л	1,16 (0,90 $\pm$ 1,62)	1,00 (0,71 $\pm$ 1,58)	1,19 (0,90 $\pm$ 1,67)	0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,30 $\pm$ 1,80)	1,69 (1,50 $\pm$ 1,92)	1,49 (1,26 $\pm$ 1,75)	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,14 (2,34 $\pm$ 3,70)	3,55 (2,81 $\pm$ 4,01)	2,98 (2,28 $\pm$ 3,65)	0,11
Уровень витамина D, нмоль/л	20,55 (16,03 $\pm$ 27,06)	20,10 (15,57 $\pm$ 31,30)	21,00 (16,25 $\pm$ 26,36)	0,94
Дефицит витамина D, n (%)	97 (81%)	20 (74%)	77 (83%)	$\chi^2 = 0,96$, $df = 2$, $p = 0,324$
Наличие утолщения ТКМ, n (%)	81 (68%)	18 (67%)	63 (65%)	$\chi^2 = 0,74$, $df = 2$, $p = 0,39$
Наличие АСБ, n (%)	79 (66%)	17 (63%)	62 (67%)	$\chi^2 = 0,13$, $df = 2$, $p = 0,83$
Примечание. Значения представлены в виде медианы (Q1 $\pm$ Q3). АСБ – атеросклеротические бляшки.				

Таблица 2

Наличие макроангиопатий БЦА у пациенток с НДСТ и без НДСТ [таблица составлена авторами] / Presence of carotid macroangiopathies in patients with and without undifferentiated connective tissue dysplasia [table compiled by the authors]

Сосуд	Пациенты с НДСТ (n = 27)	Пациентки без НДСТ (n = 93)	p
ОСА	2 (7%)	4 (4%)	$\chi^2 = 0,88$, df = 1, p = 0,35
БСА	3 (11%)	8 (8%)	$\chi^2 = 0,20$, df = 1, p = 0,652
ПА	8 (30%)	9 (9 %)	$\chi^2 = 5,77$, df = 1, p = 0,017

Примечание. Значения представлены в виде абсолютного числа (%).

альном уровне каротидного бассейна у пациенток исследуемых групп наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга.

Оценка скоростных характеристик кровотока в ПА выявила статистически значимое снижение диастолической скорости (Vd) на фоне низких значений пульсационного индекса правой ПА у пациенток с НДСТ, что может являться следствием участия ПА в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий, что обеспечивает в качестве шунта в условиях сниженного кровотока по СМА сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне (табл. 3).

Обсуждение

Первичная профилактика атеросклероза является одной из основных стратегий снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, в связи с чем дальнейший поиск факторов риска атеросклероза и способов его коррекции представляет значительный интерес.

В ряде исследований изучена взаимосвязь между дефицитом витамина D₃ и дисплазией соединительной ткани. Так, у лиц с НДСТ содержание 25(ОН)D₃ было значимо ниже, чем в группах без НДСТ [22, 23].

О влиянии витамина D на состояние соединительной ткани свидетельствует изменение биомаркеров деградации коллагена. В частности, сывороточный уровень матриксной металлопротеина-

зы 9-го типа (ММР-9) был значительно снижен на фоне приема витамина D [24].

Основными звеньями патогенеза НДСТ считают нарушение коллагенообразования, метаболизма гликозаминогликанов, минерального обмена, биоэнергетического состояния и процессов перекисного окисления [8, 25-28].

Витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кальция и таким образом обеспечивает минерализацию коллагенового матрикса [12].

Помимо участия в гомеостазе кальция витамин D также способствует всасыванию магния в кишечнике, дефицит последнего является одним из ведущих патогенетических звеньев прогрессирования НДСТ [27].

Несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между ТКМ БЦА, наличием НДСТ и сывороточным уровнем витамина D, нами установлены ассоциации НДСТ и сывороточного уровня витамина D с наиболее распространенными факторами риска развития атеросклероза.

Данная взаимосвязь подтверждается и ранее проведенными исследованиями. Так, была выявлена ассоциация повышенного уровня ТГ, увеличение соотношения ApoB/ApoA1 и снижения концентрации витамина D в сыворотке крови [29], увеличение же уровня

Таблица 3

Показатели УЗДГ БЦА в исследуемых группах [таблица составлена авторами] / Indicators of carotid ultrasound imaging in the studied groups [table compiled by the authors]

Сосуд	Параметр	Пациентки с НДСТ (n = 27)		Пациентки без НДСТ (n = 93)		p	
		Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
ОСА	Vs, см/с	70,0 (60,0 ± 74,0)	64,0 (58,0 ± 76,0)	66,0 (58,0 ± 76,0)	68,0 (54,0 ± 78,0)	0,94	0,95
	Vd, см/с	21,0 (17,0 ± 23,0)	20,00 (16,82 ± 23,80)	20,00 (17,3 ± 22,0)	19,04 (17,0 ± 23,00)	0,68	0,79
	RI	0,70 (0,67 ± 0,73)	0,70 (0,67 ± 0,74)	0,69 (0,66 ± 0,73)	19,0 (17,0 ± 23,0)	0,67	0,35
	PI	1,08 (1,01 ± 1,15)	1,08 (1,01 ± 1,17)	1,05 (0,99 ± 1,15)	1,03 (1,00 ± 1,13)	0,61	0,35
БСА	Vs, см/с	60,0 56,0 ± 75,00	61,00 50,0 ± 80,00	63,0 (54,0 ± 74,0)	60,0 (50,0 ± 74,0)	0,99	0,59
	Vd, см/с	26,5 (23,7 ± 31,6)	25,0 (20,7 ± 32,0)	24,5 (21,9 ± 29,0)	24,0 (20,1 ± 25,9)	0,31	0,36
	RI	0,60 (0,58 ± 0,63)	0,59 (0,57 ± 0,62)	0,60 (0,57 ± 0,69)	0,60 (0,57 ± 0,63)	0,90	0,64
	PI	0,86 (0,82 ± 0,88)	0,84 (0,80 ± 0,90)	0,86 (0,80 ± 0,92)	0,86 (0,80 ± 0,91)	0,99	0,67
ПА	Vs, см/с	40,0 (32,0 ± 49,0)	40,0 (36,0 ± 46,0)	40,0 (36,0 ± 49,00)	40,0 (35,0 ± 46,00)	0,30	0,91
	Vd, см/с	14,0 (10,2 ± 16,0)	17,0 (14,0 ± 19,0)	15,0 (13,0 ± 17,0)	14,0 (11,0 ± 18,0)	0,23	0,049
	RI	0,65 (0,55 ± 0,69)	0,62 (0,53 ± 0,68)	0,66 (0,63 ± 0,70)	0,67 (0,60 ± 0,71)	0,49	0,15
	PI	0,96 (0,75 ± 1,05)	0,91 (0,77 ± 0,99)	1,14 (1,07 ± 1,16)	0,98 (0,92 ± 1,08)	0,49	0,01
СМА (n = 79)	Vs, см/с	69,0 (62,0 ± 74,0)	71,0 (59,0 ± 75,0)	66,0 (58,0 ± 70,5)	68,0 (60,0 ± 75,5)	0,34	0,24
	Vd, см/с	33,0 (28,00 ± 35,5)	34,0 (26,00 ± 36,0)	29,0 (23,50 ± 32,0)	27,5 (25,00 ± 33,0)	0,03	0,04
	RI	0,52 (0,45 ± 0,64)	0,55 (0,46 ± 0,69)	0,66 (0,51 ± 0,73)	0,63 (0,55 ± 0,79)	0,10	0,23
	PI	0,79 (0,71 ± 0,87)	0,77 (0,70 ± 0,90)	0,86 (0,81 ± 0,97)	0,92 (0,84 ± 1,03)	0,03	0,01

Примечание. Значения представлены в виде медианы (Q1 ± Q3). Vd — диастолическая скорость, Vs — систолическая скорость.

витамина D обуславливает значимое снижение индекса ЛПНП/ЛПВП [30].

Показан вазопротекторный эффект витамина D, обусловленный влиянием на эндотелий через регуляцию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, подавление воспалительной реакции и повышение чувствительности клеток к инсулину [31].

Также описано влияние витамина D на регуляцию иммунной системы путем изменения активности синтеза воспалительных цитокинов и ингибирования пролиферации провоспалительных клеток [32]. Результаты мета-анализа подтверждают существенное снижение уровня циркулирующего С-реактивного белка у пациентов, получавших витамин D [33].

Анализ значений абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна у пациенток исследуемых групп указывает на текущее ремоделирование сосудистой стенки и сохранение миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. При этом на интракраниальном уровне каротидного бассейна наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга, что свидетельствует, с одной стороны, о более широком диапазоне ауторегуляции средней мозговой артерии, а с другой — об имеющемся ремоделировании, носящем адаптивный характер. Однако значимое снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса правой ПА у пациенток с НДСТ может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, обеспечивая в качестве шунта в условиях сниженного кровотока по СМА, на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий у последних, сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.

Насколько нам известно, исследования, посвященные данной проблематике, немногочисленны. К преимуществам исследования следует отнести однородность группы включенных в него пациенток: небольшой разброс значений возраста и продолжительности постменопаузы, отсутствие различий в степени АГ и стадии ГБ. Также к преимуществам следует отнести наличие данных лабораторных и инструментальных обследований у всех участников исследования.

Основным ограничением исследования является размер выборки, возможное увеличение мощности исследования могло бы способствовать получению новых ассоциаций.

Выводы

1. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде и имеющих АГ, выявлено атеросклеротическое поражение БЦА.

2. Снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса ПА у пациенток с НДСТ может являться следствием участия ПА в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, что обеспечивает сохранение регионарного кровотока головного мозга на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий.

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, подтверждающие гипотезу о значимом вкладе НДСТ в развитие атеросклеротического поражения БЦА. Также рассмотрена возможная роль дефицита витамина D в развитии атеросклероза БЦА. ■

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Information and compliance with ethical standards when conducting research. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all participating clinical centers. Before inclusion in the study, written informed consent was obtained from all participants.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Sohrabji F.* Cerebrovascular Stroke: Sex Differences and the Impact of Estrogens. Estrogen Effects on Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Neuroprotection and Repair.

Published online January 1, 2015: 125-141.

DOI: 10.1016/B978-0-12-801479-0.00009-7.

2. *Reeves M. J., Bushnell C. D., Howard G., et al.* Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (10): 915-926. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
3. *Towfighi A., Saver J. L., Engelhardt R., Ovbiagele B.* A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology.* 2007; 69 (20): 1898-1904. DOI: 10.1212/01.WNL.0000268491.89956.C2.
4. *Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J., et al.* Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (8): E254-E743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
5. *Bonati L. H., Jansen O., de Borst G. J., Brown M. M.* Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (3): 273-283. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
6. *Li Y., Zhao D., Wang M., et al.* Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas.* 2021; 143: 171-177. DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2020.10.007.
7. *Аникин В. В., Арсентьев В. П., Арутюнов П. П. и др.* Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал.* 2013; (1): 1-32. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1. [Anikin V. V., Arsent'ev V. G., Arutyunov G. P., et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2013; (1): 1-32. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1. (In Russ.)]
8. *Акатова Е. В., Аникин В. В., Арсентьев В. Г.* Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия.* 2019; 7 (33): 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. [Akatoeva E. V., Anikin V. V., Arsent'ev V. G., et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Terapiya* 2019; 7 (33): 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. (In Russ.)]
9. *Surdu A. M., Pinzariu O., Ciobanu D. M., et al.* Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicine.* 2021; 9 (2): 1-16. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9020172.
10. *Garcia J. H., Ho K. L.* Carotid atherosclerosis. Definition, pathogenesis, and clinical significance. *Neuroimaging Clin N Am.* 1996; 6 (4): 801-810.
11. *Munro J. M., Cotran R. S.* The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest.* 1988; 58 (3): 249-261.

12. Norman P. E., Powell J. T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014; 114 (2): 379-393. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
13. Nitsa A., Toutouza M., Machairas N., Mariolis A., Philippou A., Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018; 32 (5): 977-981. DOI: 10.21873/INVIVO.11338.
14. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74 (11): 1498-1513. DOI: 10.1038/S41430-020-0558-Y.
15. Anagnostis P., Livadas S., Goulis D. G., et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. *Maturitas.* 2023; 169: 2-9. DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2022.12.006.
16. Zittermann A., Gummert J. F. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients.* 2010; 2 (4): 408-425. DOI: 10.3390/NU2040408.
17. Wang T. J. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 261-272. DOI: 10.1146/ANNUREV-MED-051214-025146.
18. Chen F. H., Liu T., Xu L., Zhang L., Zhou X. B. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2018; 37 (6): 1293-1303. DOI:10.1002/JUM.14494.
19. Sprynger M., Rigo F., Moonen M., et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19 (11): 1195-1221. DOI: 10.1093/EHJCI/JEY103.
20. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. L. E. L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascu. *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 763-816. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHX095.
21. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Y., Belaya Z. E., et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2016; 62 (4): 60-84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84.
22. Даниленко О. В., Смирнова Н. Н., Чурилов Л. П. Низкая обеспеченность витамином Д у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 4 (20): 50-60. [Danilenko O. V., Smirnova N. N., Churilov L. P. Low level of vitamin d in individuals with non-syndromal hereditary disorders of connective tissue. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2017; 4 (20): 50-60. (In Russ.)]
23. Даниленко О. В., Смирнова Н. Н. Обеспеченность витамином d подростков с дисплазией соединительной ткани. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2018; 3 (68): 76-81. [Danilenko O. V., Smirnova N. N. Provision of Vitamin D for adolescents with connective tissue dysplasia. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2018; 3 (68): 76-81. (In Russ.)]
24. Vitar R. M. L., Fonteyne P., Knutsson K. A., et al. Vitamin D Supplementation Impacts Systemic Biomarkers of Collagen Degradation and Copper Metabolism in Patients With Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol.* 2022; 11 (12). DOI: 10.1167/TVST.11.12.16.
25. Ben Salha M., Repina N. B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2016; 24 (4): 164-172. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.
26. Кытько О. В., Дыдыкина И. С., Санькова М. В. и др. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Вопросы питания.* 2020; 5 (89): 35-43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064. [Kytko O. V., Dydykina I. S., Sankova M. V., Kryuchko P. V., Chilikov V. V. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Vopr. Pitan.* 2020; 89 (5): 35-43. (In Russ.)]
27. Изможерова Н. В., Шамбатов М. А., Бахтин В. М. и др. Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Фарматека.* 2021; 13 (28): 63-68. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.63-68. [Izmozherova N. V., Shambatov M. A., Bakhtin V. M., Popov A. A. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Farmateka.* 2022; 13 (28): 63-68. DOI: 10.18565/PHARMATECA.2021.13.63-68. (In Russ.)]
28. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал.* 2008; 4: 230-238. [Torshin I. Yu., Gromova O. A. A connecting tissue dysplasia, cellular biology and molecular influences of magnesium. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008; 16: 4: 230-238. (In Russ.)]
29. Miettinen M. E., Kinnunen L., Leiviskä J., et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One.* 2014; 9 (7). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0100235.
30. Jorde R., Figenschau Y., Hutchinson M., Emaus N., Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (12): 1457-1464. DOI: 10.1038/EJCN.2010.176.
31. Lee J. H., O'Keefe J. H., Bell D., Hensrud D. D., Holick M. F. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (24): 1949-1956. DOI: 10.1016/J.JACC.2008.08.050.
32. Yin K., Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014; 7 (1): 69-87. DOI: 10.2147/JIR.S63898.
33. Chen N., Wan Z., Han S. F., Li B. Y., Zhang Z. L., Qin L. Q. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2014; 6 (6): 2206-2216. DOI: 10.3390/NU6062206.

Сведения об авторах:

Шамбатов Мураз Акбар оглы, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Muraz.shambatov@rambler.ru

Измозерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области; заведующая лабораторией медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; art_popov@mail.ru

Гришина Ирина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; grishif@mail.ru

Вихарева Анна Андреевна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский госу-

дарственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; инженер лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; anna1993vi@gmail.com

Колотова Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; заместитель главного врача по медицинской части Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Городская клиническая больница № 40 города Екатеринбурга»; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; kolotova@gkb40.ur.ru

Information about the authors:

Muraz A. Shambatov, PhD student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and clinical pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Chief freelance specialist-clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region; Head of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital

therapy and emergency medical care at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; art_popov@mail.ru
Irina F. Grishina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Policlinal, ultrasound and functional diagnostics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; grishif@mail.ru

Anna A. Vikhareva, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; engineer of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; anna1993vi@gmail.com
Galina B. Kolotova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Deputy Chief Physician for the Medical Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; kolotova@gkb40.ur.ru

Поступила/Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.06.2023

Принята в печать/Accepted 12.06.2023