

УДК 616.8-009.188.4-085  
<https://doi.org/10.23888/HMJ2022102175-186>

## Эффективность применения цилостазола у пациентов с перемежающейся хромотой

Е. В. Поршенева<sup>✉</sup>, Л. В. Никифорова, В. О. Поваров

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Поршенева Екатерина Витальевна, [porschneva.katerina@yandex.ru](mailto:porschneva.katerina@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии, молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение целого ряда новых методов лечения, до настоящего времени заболевание артерий нижних конечностей является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой хирургии и медицины в целом.

**Цель.** Оценить влияние цилостазола на функциональное состояние эндотелия и дистанцию безболевого ходьбы у больных с заболеванием артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 80 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В зависимости от получаемой консервативной терапии, пациенты были разделены на 2 группы. Группу А (n = 40) составили пациенты, получавшие базисную терапию согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий, а также препарат Адуцил® (цилостазол) 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. В группу В (n = 40) вошли пациенты, получавшие только базисную терапию согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий. У всех пациентов проводился забор венозной крови для определения ряда маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелиальной синтазы оксида азота, простациклина, эндотелина-1 и интерлейкина-6.

**Результаты.** Через 6 и 12 месяцев от начала лечения уровень эндотелиальной синтазы оксида азота был достоверно выше у пациентов в группе А (6 месяцев — 12,91 (11,23–14,57) нг/мл; 12 месяцев — 13,86 (12,42–16,25) нг/мл) при сравнении с группой В (6 месяцев — 11,62 (8,63–16,73) нг/мл; 12 месяцев — 11,76 (8,32–18,43) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Уровень простациклина статистически значимо оказался выше в группе А через 6 месяцев (группа А — 18532,88 (17458,85–20905,71) нг/мл; группа В — 17592,5 (15542,56–19721,52) нг/мл) и 12 месяцев (группа А — 18452,27 (17567,31–20780,05) нг/мл; группа В — 17013,05 (15090,1–19517,58) нг/мл) при сравнении с группой В ( $p < 0,05$ ). Уровень интерлейкина-6 оказался ниже в группе А через 1 месяц (группа А — 2,8 (2,23–3,4) нг/мл; группа В — 3,65 (2,65–4,7) нг/мл), 3 месяца (группа А — 2,4 (2–2,95) нг/мл; группа В — 3,6 (2,55–4,5) нг/мл), 6 месяцев (группа А — 2,15 (1,73–2,88) нг/мл; группа В — 3,45 (2,73–4,4) нг/мл) и 12 месяцев (группа А — 2,2 (1,93–2,95) нг/мл; группа В — 3,3 (2,6–4,2) нг/мл) от начала лечения по сравнению с группой В ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий уровня эндотелина — 1 между группами А и В не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). При анализе дистанции безболевого ходьбы через 1 месяц (группа А — 450 (436,25–487,5) м; группа В — 250 (242,5–280) м), 3 месяца (группа А — 455 (450–507,5) м; группа В — 250 (250–277,5) м), 6 месяцев (группа А — 440 (430–487,5) м; группа В — 235 (220–250) м) и 12 месяцев (группа А — 425 (410–465) м; группа В — 210 (190–220) м) получено статистически достоверное повышение показателей у группы А по сравнению с группой В ( $p < 0,001$ ). У пациентов группы А по результатам ультразвукового дуплексного сканирования было зафиксировано достоверно значимое повышение показателя лодыжечно-плечевого индекса через 1, 3, 6 месяцев (группа А — 0,7 (0,7–0,7); группа В — 0,6 (0,6–0,6)) и 12 месяцев (группа А — 0,7 (0,6–0,7); группа В — 0,6 (0,5–0,6)) от начала лечения относительно показателей группы В ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Применение цилостазола способствует увеличению уровня эндотелиальной синтазы оксида азота и простациклина, а также способствует снижению секреции интерлейкина-6. Цилостазол достоверно увеличивает дистанцию безболевого ходьбы и показатель лодыжечно-плечевого индекса.

**Ключевые слова:** атеросклероз; заболевания артерий нижних конечностей; перемежающаяся хромота; цилостазол; эндотелиальная дисфункция; эндотелиальная синтаза оксида азота; простациклин; эндотелин-1; интерлейкин-6

### Для цитирования:

Поршенева Е. В., Никифорова Л. В., Поваров В. О. Эффективность применения цилостазола у пациентов с перемежающейся хромотой // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 2. С. 175–186. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022102175-186>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022102175-186>

## Effectiveness of Cilostazol in Patients with Intermittent Claudication

Ekaterina V. Porsheneva<sup>✉</sup>, Larisa V. Nikiforova, Vladislav O. Povarov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Ekaterina V. Porsheneva, [porschneva.katerina@yandex.ru](mailto:porschneva.katerina@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Despite the intensive study of the pathophysiology, molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, the development and introduction of a number of new treatment methods, to date, the disease of the arteries of the lower extremities is one of the most pressing problems of modern vascular surgery and medicine in general.

**AIM:** To evaluate the influence of cilostazol on the functional status of endothelium and pain-free walking distance in patients with lower limb artery diseases of atherosclerotic etiology.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on 80 patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. Depending on the type of the given conservative therapy, the patients were divided to two groups. Group A (n = 40) included patients who received the baseline therapy in accordance with National recommendations on managing patients with peripheral artery diseases, and also medical drug Aducil<sup>®</sup> (cilostazol) 100 mg 1 tablet two times a day. Group B (n = 40) included patients who received only baseline therapy in accordance with National recommendations on managing patients with peripheral artery diseases. From all the patients, venous blood samples were taken for determining a number of markers of the endothelial dysfunction: endothelial nitric oxide synthase, prostacyclin, endothelin-1, interleukine-6.

**RESULTS:** In 6 and 12 months after the start of the treatment, the level of endothelial nitric oxide synthase was reliably higher in group A patients (6 months — 12.91 (11.23–14.57) ng/ml; 12 months — 13.86 (12.42–16.25) ng/ml) in comparison with group B (6 months — 11.62 (8.63–16.73) ng/ml; 12 months — 11.76 (8.32–18.43) ng/ml) ( $p < 0.001$ ). The level of prostacyclin was statistically significantly higher in group A after 6 months (group A — 18,532.88 (17,458.85–20,905.71) ng/ml; group B — 17,592.5 (15,542.56–19,721.52) ng/ml) and 12 months (group A — 18,452.27 (17,567.31–20,780.05) ng/ml; group B — 17,013.05 (15,090.1–19,517.58) ng/ml) in comparison with group B ( $p < 0.05$ ). After 1 month from the start of treatment, the level of interleukin-6 was lower in group A (group A — 2.8 (2.23–3.4) ng/ml; group B — 3.65 (2.65–4.7) ng/ml), in 3 months — (group A — 2.4 (2–2.95) ng/ml; group B — 3.6 (2.55–4.5) ng/ml), 6 months (group A — 2.15 (1.73–2.88) ng/ml; group B — 3.45 (2.73–4.4) ng/ml), and 12 months (group A — 2.2 (1.93–2.95) ng/ml; group B — 3.3 (2.6–4.2) ng/ml) in comparison with group B ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference in the levels of endothelin-1 was seen between group A and group B ( $p > 0.05$ ). The analysis of the pain-free walking distance after 1 month (group A — 450 (436.25–487.5) m; group B — 250 (242.5–280) m), 3 months (group A — 455 (450–507.5) m; group B — 250 (250–277.5) m), 6 months (group A — 440 (430–487.5) m; group B — 235 (220–250) m), and 12 months (group A — 425 (410–465) m; group B — 210 (190–220) m) showed statistically reliable increase in the parameter in group A in comparison with group B ( $p < 0.001$ ). Based on the results of USDS, the patients of group A showed statistically significant increase in the ankle-brachial index in 1, 3, 6 months (group A — 0.7 (0.7–0.7); group B — 0.6 (0.6–0.6)) and 12 months (group A — 0.7 (0.6–0.7); group B — 0.6 (0.5–0.6)) after the start of treatment in comparison with group B ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Treatment with cilostazol stimulates increase of the level of endothelial nitric oxide synthase and prostacyclin, and also promotes decrease in the level of interleukin-6. Cilostazol reliably increases pain-free walking distance and the ankle-brachial index.

**Keywords:** atherosclerosis; lower limb artery diseases; intermittent claudication; cilostazol; endothelial dysfunction; endothelial nitric oxide synthase; prostacyclin; endothelin-1; interleukin-6

### For citation:

Porsheneva E. V., Nikiforova L. V., Povarov V. O. Effectiveness of Cilostazol in Patients with Intermittent Claudication. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(2):175–186. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022102175-186>.

## Введение

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) являются одним из распространенных вариантов заболеваний периферических артерий. Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют крайне высокую распространенность ЗАНК в общей популяции. Данная проблема в настоящее время сравнивается с пандемией [1]. Анализ результатов исследования NHANES с включением более 7 000 пациентов показал, что частота встречаемости заболеваний периферических артерий составляет 1,43% в возрасте 40–49 лет, 3,471% — в возрасте 50–59 лет, 7,77% — в возрасте 60–69 лет, 16,62% — в возрасте 70–79 лет [2].

Выделяют следующие стадии ЗАНК: асимптомное течение, перемежающаяся хромота (ПХ), критическая ишемия конечности. Основным патогенетическим механизмом развития всех стадий ЗАНК является атеросклеротическое поражение артерий, которое приводит к стенозу различной степени выраженности и снижению объёмной скорости кровотока. ПХ может быть определена как стадия субкомпенсации: гемодинамически значимые нарушения кровотока и клинические проявления возникают при физической нагрузке [3]. При отсутствии терапии в 20–30% случаях у пациентов с ПХ наблюдается прогрессирование атеросклеротического поражения, при этом в 1–3% случаев отмечается развитие критической ишемии нижних конечностей [4]. Примерно у двух третей пациентов с ПХ выявляется атеросклеротическое поражение коронарных артерий, у трети пациентов — гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение церебральных артерий [5].

При ЗАНК особое значение отводят таким механизмам как воспалительные изменения, вазоконстрикция, нарушения свертывающих свойств крови с формированием протромбогенного состояния [6, 7]. Одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ЗАНК является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Под ЭД понимают дисбаланс между факторами

вазорелаксации и вазоконстрикции. Подтверждением значимости ЭД при атеросклерозе с поражением артерий нижних конечностей является возможность применения ряда маркеров ЭД (оксида азота, простаглицлина, эндотелина-1) в качестве маркера тяжести атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистого риска. Одним из важнейших патофизиологических последствий ЭД является индукция окислительного стресса. Ismaeel A., и др. в своем исследовании показали связь между снижением продукции оксида азота и развитием окислительного стресса, которому принадлежит важная роль в развитии и промоции атеросклероза [8].

Также фактором снижения биодоступности оксида азота выступает увеличение экспрессии эндотелина-1 (ЕТ-1). Эндотелин-1 и его рецепторы экспрессируются большим количеством клеточных популяций, вовлеченных в патогенез атеросклероза, включая моноциты, макрофаги, гладкомышечные клетки и фибробласты [7].

В качестве перспективного маркера ЭД так же можно рассматривать многофункциональный цитокин — интерлейкин-6 (ИЛ-6). Saenz-Piraon G., и др. в своей работе отобрали, что развитие ЭД приводит к увеличению содержания целого ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  и ИЛ-6, что в свою очередь приводит к миграции в интиму моноцитов, которые в последующем за счет секреции целого ряда цитокинов опосредуют поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа [9]. В частности, показано, что концентрация ИЛ-6 у пациентов с атеросклерозом статистически значимо отрицательно коррелирует с эндотелий-зависимой вазодилатацией, что может указывать на тесную связь ЭД с воспалительными изменениями [10].

Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии, молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение целого ряда новых методов лечения, до настоящего времени ЗАНК является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой хирургии и медицины в целом [11–13].

Лечение пациентов с ЗАНК проводится с учетом как наличия специфических симптомов, обусловленных поражением конкретного сосудистого бассейна, так и общего кардиоваскулярного риска, связанного с наличием у пациента мультифокального атеросклероза и других заболеваний. Главными направлениями фармакотерапии у пациентов с ЗАНК являются гиполипидемическая и антитромботическая терапия [14, 15]. Основой лечения гиполипидемии при ЗАНК, как и других кардиоваскулярных заболеваниях, является применение статинов, назначение которых позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов со стороны нижних конечностей, увеличить время безболевой ходьбы [16, 17]. Целью терапии статинами при ЗАНК является достижение значения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л или уменьшения данного показателя на 50% и более [18].

Вторым важнейшим направлением медикаментозной терапии пациентов с ЗАНК является антитромботическая терапия, показанием для назначения которой служит наличие у пациента симптомного ЗАНК. Пациентам с клиническими симптомами ПХ, независимо от присутствия у них в анамнезе других сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендован пожизненный прием антиагрегантов (уровень доказательности А). Согласно национальным рекомендациям цилостазол имеет самый высокий уровень доказательности и может рекомендоваться пациентам с перемежающейся хромотой для уменьшения симптомов и увеличения дистанции безболевой ходьбы [3]. Стандартная дозировка цилостазола в качестве терапии для уменьшения симптомов и увеличения проходимой дистанции у пациентов с заболеванием периферических артерий и ПХ составляет — 100 мг 2 раза в день [19]. В России цилостазол под торговым названием Адуцил<sup>®</sup> представлен компанией «СЭМ Фармасьютикалс Лимитед» (производителем является компания «Адамед»). Еще одним из важнейших компонентов эффекта цилостазола является увеличение высвобож-

дения оксида азота, дефицит которого является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции [20]. Цилостазол может быть рекомендован пациентам с резистентностью к аспирину и клопидогрелю [21]. Эффекты цилостазола и его влияние на функцию эндотелия могут иметь важное значение при прогнозировании различных вариантов течения атеросклероза артерий нижних конечностей [22] и при изучении процессов апоптоза [23].

**Цель.** Оценить влияние цилостазола на функциональное состояние эндотелия и дистанцию безболевой ходьбы у больных с заболеванием артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Лабораторная часть исследования проведена в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В открытое проспективное исследование было включено 80 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) на стадии по классификации А. В. Покровского–Фонтейна. В зависимости от получаемой консервативной терапии пациенты были разделены на две сопоставимые группы по 40 человек. В группу А вошли пациенты, получающие в качестве консервативной терапии аторвастатин 10 мг 1 раз в день (под контролем липидного спектра) и Адуцил<sup>®</sup> 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. В группу В вошли пациенты, получающие в качестве базисной терапии аторвастатин 10 мг 1 раз в день и ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в день. Лечение осуществлялось в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [16].

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1).

*Критерии включения:* ОААНК — Па стадии по классификации А. В. Покровского–Фонтейна.

*Критерии исключения:* заболевания периферических артерий, не обусловленные атеросклерозом; реконструктивные операции на артериях нижних конечностей; хроническая сердечная недостаточность; стенокардия напряжения; перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев.

В соответствии с протоколом исследования всем пациентам до, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения проводилось: ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС), ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), тредмил-тест.

Всем пациентам осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала наблюдения с целью определения уровня основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия — эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), интерлейкина-6 (ИЛ-6), простациклина (PGI<sub>2</sub>), эндотелина-1 (ЕТ-1). Уровень eNOS, ЭТ-1, ИЛ-6, PGI<sub>2</sub> определялся в нанограммах на миллилитр (нг/мл).

Исследование липидного профиля включало определение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). За норму показателей липидного спектра принимали оптимальные значения липидных параметров, принятых секцией атеросклероза Всероссийского научного общества кардиологов в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Статистический анализ данных исследования проведен с использованием программы «Statistica 10.0». Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение категориальных данных — частотных таблиц проводилось с помощью критерия Фишера. Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, величин с распределением, отличающимся от нормального с помощью U-критерия Манна–Уитни. Все р-значения корректировались на множественное тестирование поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

## Результаты

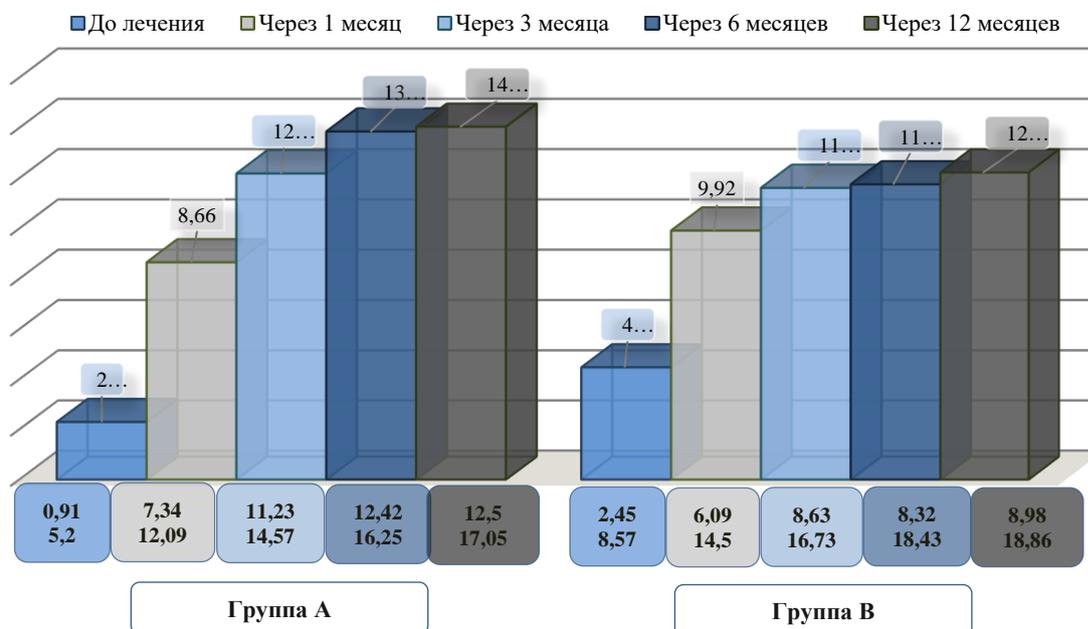
Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, поражению сосудистого русла (табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп пациентов

| Изучаемый показатель                                     | Опытная группа | Контрольная группа | p     |
|--|----------------|--------------------|-------|
| Характеристика пациентов                                 |                |                    |       |
| Возраст, лет   | 68 (63,25–72)  | 67,5 (61,5–73)     | 0,956 |
| Мужской пол, n (%)                                       | 24 (61,5%)     | 22 (55%)           | 0,556 |
| Женский пол, n (%)                                       | 15 (38,5%)     | 18 (45%)           |       |
| Курение, n (%)   | 16 (40%)       | 18 (45%)           | 0,651 |
| Сопутствующая патология                                  |                |                    |       |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)          | 8 (20%)        | 7 (17,5%)          | 1     |
| Сахарный диабет, n (%)                                   | 18 (45%)       | 18 (45%)           | 1     |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)                      | 6 (15%)        | 8 (20%)            | 0,77  |
| Уровень поражения артериального русла нижних конечностей |                |                    |       |
| Наружная подвздошная артерия, n (%)                      | 3 (7,5%)       | 5 (12,5%)          | 0,731 |
| Общая бедренная артерия, n (%)                           | 5 (12,5%)      | 4 (10%)            |       |
| Поверхностная бедренная артерия, n (%)                   | 32 (80%)       | 31 (77,5%)         |       |

У пациентов группы А и группы В прослеживается тенденция к увеличению значения показателя NOS через 1, 3, 6 и 12 месяцев относительно данных полученных перед началом лечения ( $p < 0,05$ ). При

межгрупповом сравнении наблюдаются статистически достоверно более высокие показатели eNOS в группе А через 1, 3, 6 и 12 месяцев ( $p < 0,001$ ) относительно группы В (рис. 1).



**Рис. 1.** Уровень эндотелиальной синтазы оксида азота в группах исследования (нг/мл).

При межгрупповом сравнении уровень PG2 статистически значимо отличался через 6 месяцев ( $p = 0,007$ ) и 12 месяцев ( $p = 0,003$ ) от начала лечения (рис. 2). При внутригрупповом сравнении как у пациентов группы А, так и у пациентов группы В отмечалось статистически значимое повышение уровня PG2 на каждом из этапов исследования относительно предклинических значений ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования не было выявлено статистически достоверной динамики отличия уровня ET-1 в группах А и В ( $p > 0,05$ ). При внутригрупповом сравнении выявлена статистически значимая ( $p < 0,001$ ) тенденция к снижению уровня ET-1 через 1, 3, 6 и 12 месяцев относительно показателя зарегистрированного перед включением в исследование (рис. 3).

При анализе IL-6 между группами было выявлено статистически значимое снижение данного показателя в группе А через 1, 3, 6 и 12 месяцев относительно показателей группы В (рис. 4). При внутри-

групповом сравнении отмечается положительная динамика снижения уровня IL-6 в группах А и В на каждом из этапов исследования ( $p < 0,05$ ).

По данным УЗДС артерий нижних конечностей первичная проходимость в группе А и В составила 100%.

У пациентов группы А по результатам УЗДС было зафиксировано достоверно значимое повышение показателя лодыжечно-плечевого индекса через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения относительно показателей группы В ( $p < 0,001$ ).

При оценке показателей тредмил-теста в группе с цилостазолом был отмечен статистически значимый ( $p < 0,001$ ) прирост безболевого пройденного расстояния через 1 месяц от начала терапии относительно данных контрольной группы (рис. 5). При сравнении дистанции безболевого ходьбы через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев получено статистически достоверное повышение показателей у группы А по сравнению с группой В ( $p < 0,001$ ).

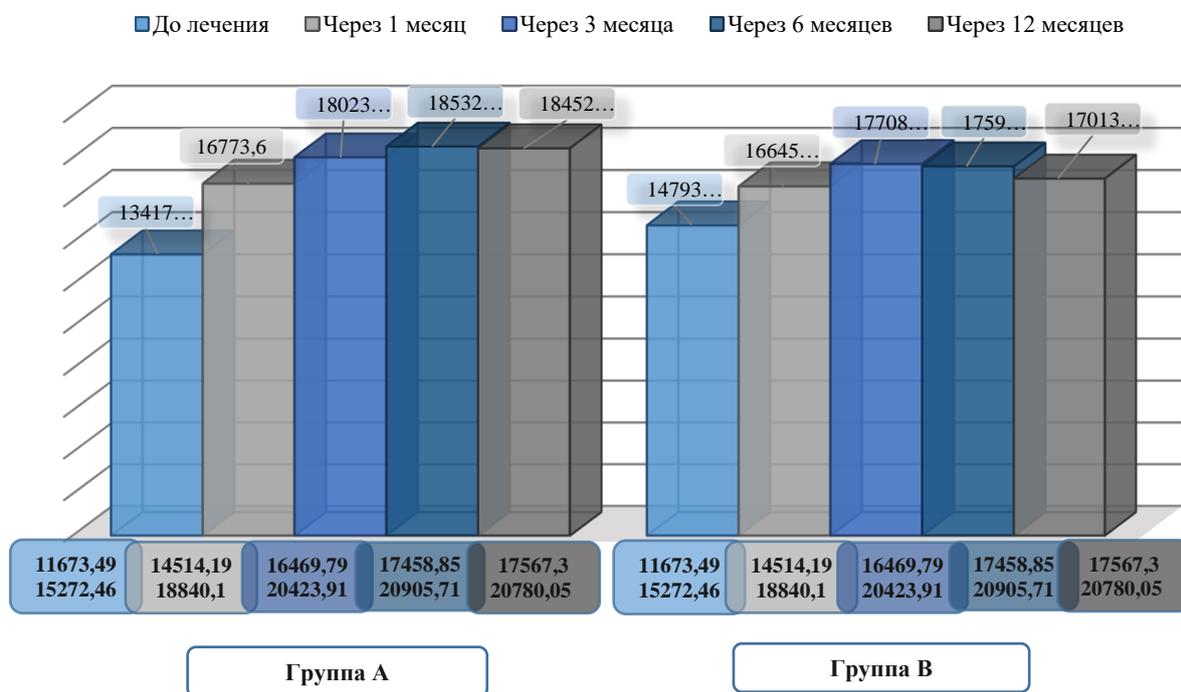


Рис. 2. Уровень простациклина в группах исследования (нг/мл).

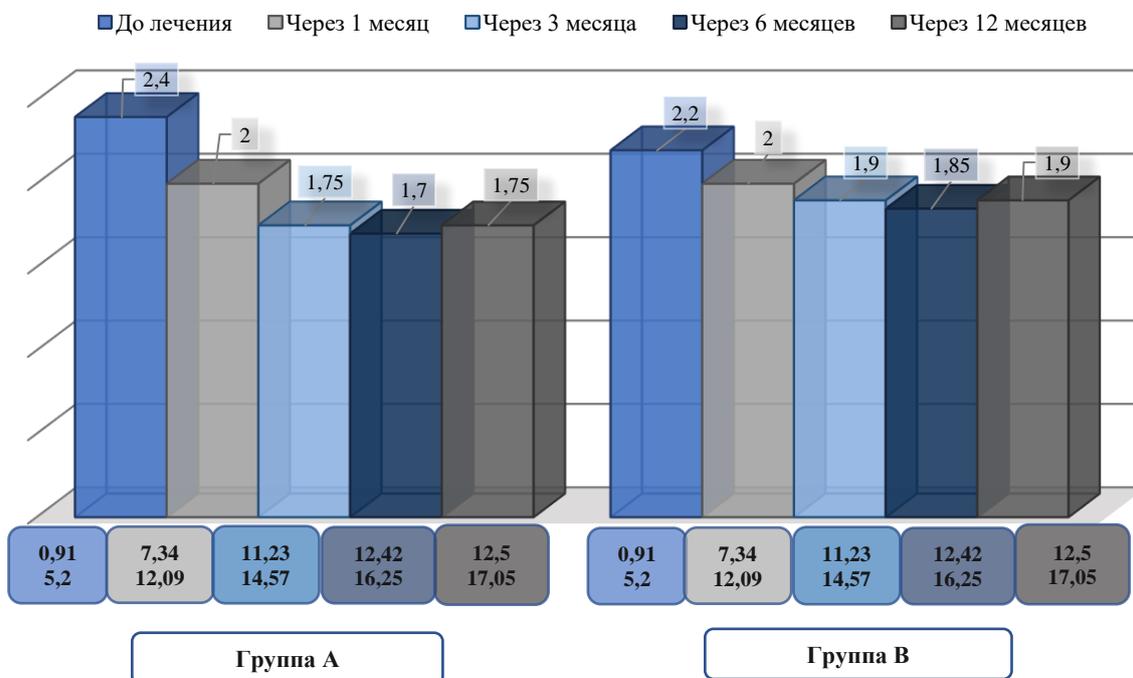
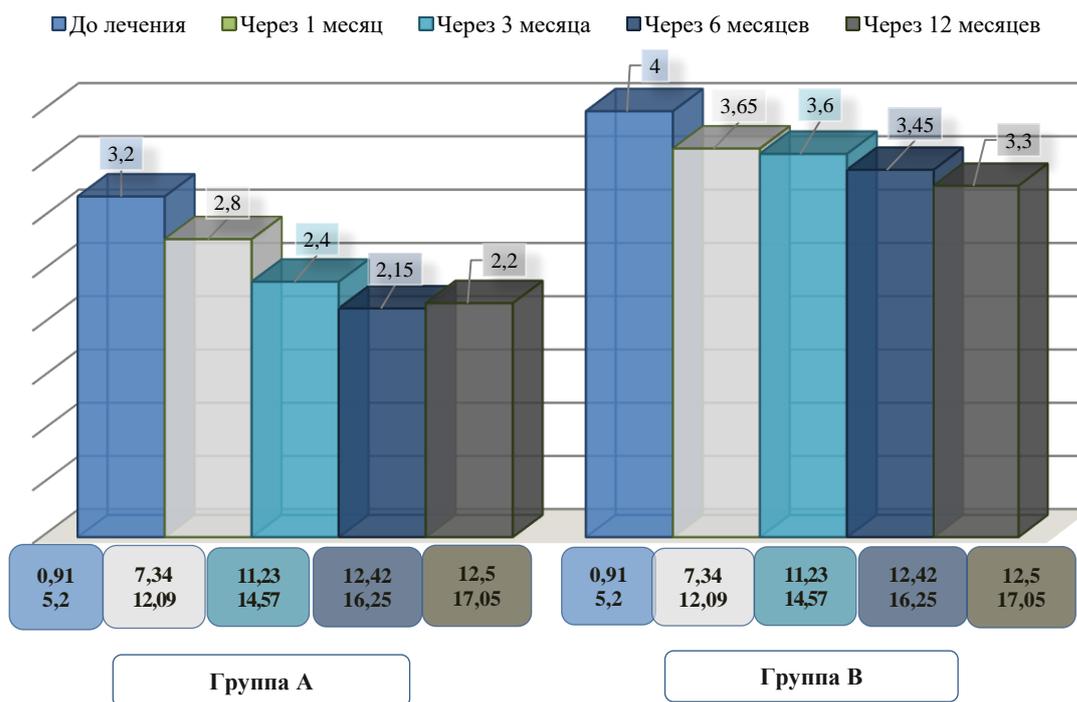


Рис. 3. Уровень эндотелина-1 в группах исследования (нг/мл).



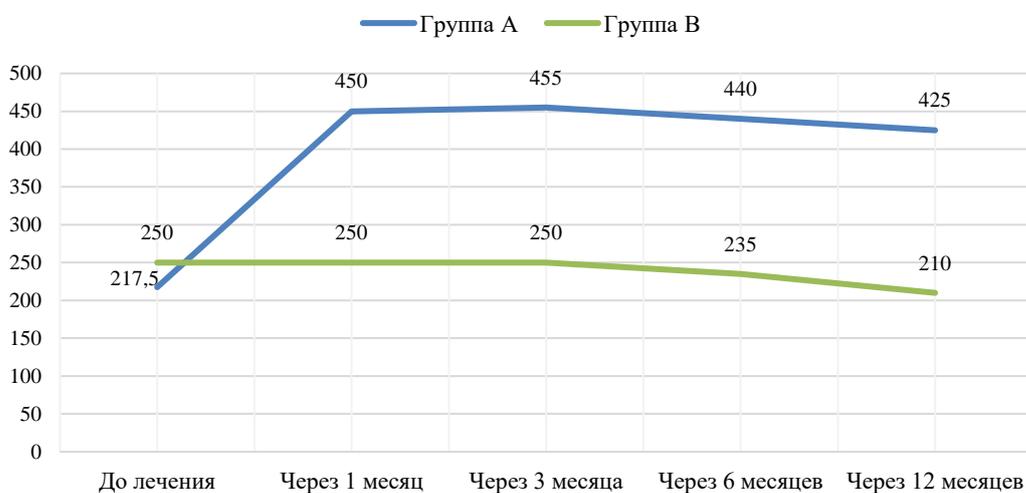
**Рис. 4.** Уровень интерлейкина-6 в группах исследования (нг/мл).

При внутригрупповом анализе в группах было отмечено повышение пройденного безболевого расстояния на каждом из этапов исследования относительно исходного показателя ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей липидного спектра были полученные данные представленные в таблице 2.

Все исходные показатели липидного спектра были сопоставимы между собой

( $p > 0,05$ ). В ходе исследования было выявлено статистически значимое межгрупповое различие показателей ОХ, ЛПНП и ЛПВП в сроки — через 3, 6 и 12 месяцев ( $p < 0,001$ ). Через 1 месяц после начала исследования отмечалось статистически значимое уменьшение показателей ОХ и ЛПНП в группе с цилостазолом относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 5.** Динамика безболевого ходьбы в различные сроки лечения.

**Таблица 2.** Сравнение показателей липидного спектра у пациентов группы А и группы В

| Группа        | Показатели       | V <sub>0</sub> | V <sub>1</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>6</sub> | V <sub>12</sub> | p   |
|---------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| ОХ, ммоль/л   |                  |                |                |                |                |                 |   |
| А             | Медиана          | 5,59 ± 0,43    | 4,86 ± 0,31    | 4,61 ± 0,27    | 4,65 ± 0,41    | 4,66 ± 0,41     | p <sub>0-1</sub> =0,013<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 5,45           | 4,76           | 4,52           | 4,52           | 4,53            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 5,73           | 4,96           | 4,7            | 4,79           | 4,79            |   |
| В             | Медиана          | 5,71 ± 0,48    | 5,42 ± 0,4     | 5,22 ± 0,36    | 5,12 ± 0,35    | 5,08 ± 0,32     | p <sub>0-1</sub> =0,019<br>p <sub>1-3</sub> =0,005<br>p <sub>3-6</sub> =0,403<br>p <sub>6-12</sub> =1     |
|               | Нижняя–Квартиль  | 5,56           | 5,29           | 5,22           | 5,01           | 4,97            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 5,87           | 5,55           | 5,34           | 5,23           | 5,18            |   |
| p             |                  | 0,23           | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001         |   |
| ТГ, ммоль/л   |                  |                |                |                |                |                 |   |
| А             | Медиана          | 1,93           | 1,8            | 1,73           | 1,71           | 1,7             | p <sub>0-1</sub> =0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 1,84           | 1,74           | 1,69           | 1,66           | 1,64            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 2,12           | 1,88           | 1,76           | 1,75           | 1,77            |   |
| В             | Медиана          | 1,91           | 1,85           | 1,77           | 1,74           | 1,77            | p <sub>0-1</sub> =0,002<br>p <sub>1-3</sub> =0,019<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 1,79           | 1,74           | 1,69           | 1,68           | 1,68            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 2              | 1,93           | 1,87           | 1,84           | 1,82            |   |
| p             |                  | 0,24           | 0,343          | 0,019          | 0,044          | 0,018           |   |
| ЛПНП, ммоль/л |                  |                |                |                |                |                 |   |
| А             | Медиана          | 3,55           | 3,02           | 2,84           | 2,78           | 2,78            | p <sub>0-1</sub> =0,003<br>p <sub>1-3</sub> =0,004<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 3,17           | 2,88           | 2,74           | 2,69           | 2,71            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 3,78           | 3,12           | 2,95           | 2,84           | 2,84            |   |
| В             | Медиана          | 3,55           | 3,39           | 3,2            | 3,21           | 3,21            | p <sub>0-1</sub> =0,147<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 3,26           | 3,03           | 2,94           | 2,97           | 2,86            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 3,75           | 3,64           | 3,46           | 3,51           | 3,5             |   |
| p             |                  | 0,881          | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001         |   |
| ЛПВП, ммоль/л |                  |                |                |                |                |                 |   |
| А             | Медиана          | 0,94           | 1,06           | 1,15           | 1,17           | 1,17            | p <sub>0-1</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>3-6</sub> =1<br>p <sub>6-12</sub> =1         |
|               | Нижняя–Квартиль  | 0,84           | 0,98           | 1,08           | 1,09           | 1,05            |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 1              | 1,15           | 1,23           | 1,23           | 1,21            |   |
| В             | Медиана          | 0,93           | 0,98           | 1,06           | 1              | 0,95            | p <sub>0-1</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> =0,008<br>p <sub>3-6</sub> =0,021<br>p <sub>6-12</sub> =0,001 |
|               | Нижняя–Квартиль  | 0,85           | 0,92           | 0,97           | 0,93           | 0,9             |   |
|               | Верхняя–Квартиль | 1              | 1,08           | 1,12           | 1,07           | 1,02            |   |
| p             |                  | 0,772          | 0,003          | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001         |   |

### Обсуждение

Важно учитывать, что рациональная консервативная терапия при ЗАНК приводит не только к уменьшению частоты негативных событий со стороны конечности и сердечно-сосудистых осложнений, но и сопровождается регрессом симптомов, связанных с поражением артерий конечности. В частности, показано увеличение дистанции безболевой ходьбы при отказе от курения, приеме статинов, антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангио-

тензина II, верапамилом, бета-блокаторами [3]. Важным и доказанным в плане эффективности направлением симптоматического лечения пациентов с перемежающейся хромотой является лечебная физическая культура и ингибиторы фосфодиэстеразы III типа [3, 19–21]. В частности, показан эффект этого препарата в отношении уменьшения симптомов ПХ, однако без статистического значимого эффекта на сердечно-сосудистые осложнения и смертность [23]. Полученные нами результаты

показали, что по данным тредмил-теста в группе с цилостазолом был отмечен статистически значимый ( $p < 0,001$ ) прирост безболевого пройденного расстояния через 1, 3, 6, и 12 месяцев, также получено статистически достоверное повышение показателей по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Эндотелиопротективное действие доказано в целом ряде работ. Цилостазол в зависимости от концентрации увеличивает выработку оксида азота (NO) клетками эндотелия, регулируя фосфорилирование эндотелиальной синтазы NO. Через продукцию NO он оказывает профилактический эффект на старение эндотелиальных клеток, вызванное окислительным стрессом [21]. В нашем исследовании приём цилостазола приводил к увеличению уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, простаглицина и снижению секреции интерлейкина-6, что возможно рассматривать как положительное влияние на функцию эндотелия и коррекцию эндотелиальной дисфункции. Однако, несмотря на значительные достижения в

области фармакотерапии ЗАНК, до настоящего времени реваскуляризация остается ключевым методом ведения пациентов с выраженным атеросклеротическим процессом.

### Выводы

1. Применение цилостазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки способствовало увеличению уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, простаглицина и снижению секреции интерлейкина-6.

2. Цилостазол способствует статистически значимому уменьшению уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и повышению уровня липопротеидов высокой плотности.

3. При сравнении с ацетилсалициловой кислотой цилостазол достоверно увеличивает дистанцию безболевого ходьбы и показатель лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии.

### Список источников

1. Hirsch A.T., Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease // *Lancet*. 2013. Vol. 382, № 9901. P. 1312–1314. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61576-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61576-7)
2. Feringa H.N.H., Van J.J., Hoeks S., et al. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease // *Archives of Internal Medicine*. 2007. Vol. 167, № 22. P. 2482–2489. doi: [10.1001/archinte.167.22.2482](https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2482)
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М: Медицина; 2019. Доступно по: [https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf). Ссылка активна на 10 декабря 2021.
4. Fowkes F.G.R., Murray G.D., Butcher I., et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis // *JAMA*. 2008. Vol. 300, № 2. P. 197–208. doi: [10.1001/jama.300.2.197](https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197)
5. De Donato G., Setacci F., Mele M., et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol // *Annals of Vascular Surgery*. 2017. Vol. 41. P. 300–307. doi: [10.1016/j.avsg.2016.08.050](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.050)
6. Nativel M., Potier L., Alexandre L., et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review // *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, № 1. P. 138. doi: [10.1186/s12933-018-0781-1](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0781-1)
7. Saenz-Pipaon G., Martinez-Aguilar E., Orbe J., et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3601. doi: [10.3390/ijms22073601](https://doi.org/10.3390/ijms22073601)
8. Ismaeel A., Brumberg R.S., Kirk J.S., et al. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease // *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(10):145. doi: [10.3390/107100145](https://doi.org/10.3390/107100145)
9. Lerman A., Edwards B.S., Hallett J.W., et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis // *The New England Journal of Medicine*. 1991. Vol. 325, № 14. P. 997–1001. doi: [10.1056/NEJM199110033251404](https://doi.org/10.1056/NEJM199110033251404)
10. Erzen B., Sabovic M., Sebestjen M., et al. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients // *Cardiology*. 2007. Vol. 107, № 2. P. 111–116. doi: [10.1159/000094588](https://doi.org/10.1159/000094588)
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Маркеры развития рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021. Т. 10, № 4. С. 669–675. doi: [10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675](https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675)

12. Hess C.N., Hiatt W.R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018 // *JAMA*. 2018; 319(22):2329–2330. doi: [10.1001/jama.2018.5422](https://doi.org/10.1001/jama.2018.5422)
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021. Т. 9, № 3. С. 407–414. doi: [10.23888/HMJ202193407-414](https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414)
14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Прогностические маркеры рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом при эндоваскулярных вмешательствах // *Новости хирургии*. 2022. Т. 30, № 1. С. 12–19. doi: [10.18484/2305-0047.2022.1.12](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.1.12)
15. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., et al. Interventions for lower extremity peripheral artery disease // *Nature Reviews. Cardiology*. 2018. Vol. 15, № 6. P. 332–350. doi: [10.1038/s41569-018-0005-0](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0)
16. Bevan G.H., White Solaru K.T. Evidence — Based Medical Management of Peripheral Artery Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020. Vol. 40, № 3. P. 541–553. doi: [10.1161/ATVBAHA.119.312142](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312142)
17. Gargiulo G., Giugliano G., Brevetti L., et al. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC. Surgery*. 2012. Vol. 12, Suppl. 1. P. S15. doi: [10.1186/1471-2482-12-S1-S15](https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S15)
18. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions // *Journal of Vascular Surgery*. 2007. Vol. 45, № 4. P. 645–654. doi: [10.1016/J.JVS.2006.12.054](https://doi.org/10.1016/J.JVS.2006.12.054)
19. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Гаджимурадов Р.У., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности Адуцила при хронической ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019. Т. 25, № 3. С. 29–37. doi: [10.33529/ANGIO2019305](https://doi.org/10.33529/ANGIO2019305)
20. Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2006. Vol. 361, № 1469. P. 735–759. doi: [10.1098/rstb.2005.1775](https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1775)
21. Бурлева Е.П., Корелин С.В. Перспективы клинического применения цилостазола при заболеваниях периферических артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020. Т. 26, № 3. С. 28–36. doi: [10.33529/ANGIQ2020304](https://doi.org/10.33529/ANGIQ2020304)
22. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 2. С. 274–282. doi: [10.23888/HMJ201972274-282](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
23. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020. Т. 28, № 1. С. 79–87. doi: [10.23888/PAVLOVJ202028179-87](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028179-87)

## References

1. Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382(9901):1312–4. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61576-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61576-7)
2. Feringa HHH, Bax JJ, Hoeks S, et al. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(22):2482–9. doi: [10.1001/archinte.167.22.2482](https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2482)
3. Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arterii nizhnikh konechnostei. Moscow: Meditsina; 2019. Available at: [https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf). Accessed: 2021 December 10. (In Russ).
4. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. doi: [10.1001/jama.300.2.197](https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197)
5. De Donato G, Setacci F, Mele M, et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;41:300–7. doi: [10.1016/j.avsg.2016.08.050](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.050)
6. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):138. doi: [10.1186/s12933-018-0781-1](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0781-1)
7. Saenz-Pipaon G, Martinez-Aguilar E, Orbe J, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3601. doi: [10.3390/ijms22073601](https://doi.org/10.3390/ijms22073601)
8. Ismaeel A, Brumberg RS, Kirk JS, et al. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(10):145. doi: [10.3390/107100145](https://doi.org/10.3390/107100145)
9. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immuno-reactivity in advanced atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325(14):997–1001. doi: [10.1056/NEJM199110033251404](https://doi.org/10.1056/NEJM199110033251404)
10. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, et al. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology*. 2007;107(2):111–6. doi: [10.1159/000094588](https://doi.org/10.1159/000094588)
11. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Markers of the Development of the Reconstruction Area Restenosis After Endovascular Interventions in Lower Limbs Arteries. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(4):

- 669–75. (In Russ). doi: [10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675](https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675)
12. Hess CN, Hiatt WR. Antithrombotic therapy for peripheral artery disease in 2018. *JAMA*. 2018; 319(22):2329–30. doi: [10.1001/jama.2018.5422](https://doi.org/10.1001/jama.2018.5422)
  13. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Nitric oxide metabolites in complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):407–14. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202193407-414](https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414)
  14. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Prognostic Markers of Restenosis in Patients with Peripheral Artery Disease after Endovascular Procedures. *Novosti Khirurgii*. 2022;30(1):12–9. (In Russ). doi: [10.18484/2305-0047.2022.1.12](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.1.12)
  15. Hiramoto JS, Teraa M, de Borst GJ, et al. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018;15(6):332–50. doi: [10.1038/s41569-018-0005-0](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0)
  16. Bevan GH, White Solaru KT. Evidence — Based Medical Management of Peripheral Artery Disease // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2020;40(3):541–53. doi: [10.1161/ATV.BAHA.119.312142](https://doi.org/10.1161/ATV.BAHA.119.312142)
  17. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, et al. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC. Surgery*. 2012;12(Suppl 1):S15. doi: [10.1186/1471-2482-12-S1-S15](https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S15)
  18. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(4):645–54. doi: [10.1016/J.JVS.2006.12.054](https://doi.org/10.1016/J.JVS.2006.12.054)
  19. Suchkov IA, Kalinin RE, Gadzhimuradov RU, et al. Clinical study of efficacy and safety of Aducil in patients with chronic lower limb ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):29–37. (In Russ). doi: [10.33529/ANGIO2019305](https://doi.org/10.33529/ANGIO2019305)
  20. Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2006;361(1469):735–59. doi: [10.1098/rstb.2005.1775](https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1775)
  21. Burleva EP, Korelin SV. Prospects of clinical application of cilostazol for peripheral artery disease. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(3):28–36. (In Russ). doi: [10.33529/ANGIQ2020304](https://doi.org/10.33529/ANGIQ2020304)
  22. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274–82. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201972274-282](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
  23. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79–87. (In Russ). doi: [10.23888/PAVLOVJ202028179-87](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028179-87)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Этика.** Использованы данные пациента в соответствии с письменным информированным согласием.

### Информация об авторах:

✉ *Поршнева Екатерина Витальевна* — аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 8347-3141, <https://orcid.org/0000-0001-8770-1499>, e-mail: [porschneva.katerina@yandex.ru](mailto:porschneva.katerina@yandex.ru).

*Никифорова Лариса Владимировна* — старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, SPIN: 8735-8565, <https://orcid.org/0000-0003-4369-0729>.

*Поваров Владислав Олегович* — к.м.н., младший научный сотрудник научно-образовательного центра, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>.

### Вклад авторов:

*Поршнева Е. В.* — сбор материала, написание текста, редактирование.

*Никифорова Л. В.* — проведение лабораторных исследований, анализ полученных данных.

*Поваров В. О.* — сбор материала, написание текста, редактирование, статистическая обработка, подбор литературы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Ethics.** The data is used in accordance with the informed consent of patient.

### Information about the authors:

✉ *Ekaterina V. Porschneva* — Post-graduate Student of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 8347-3141, <https://orcid.org/0000-0001-8770-1499>, e-mail: [porschneva.katerina@yandex.ru](mailto:porschneva.katerina@yandex.ru).

*Larisa V. Nikiforova* — Senior Researcher of the Central Research Laboratory, SPIN: 8735-8565, <https://orcid.org/0000-0003-4369-0729>.

*Vladislav O. Povarov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Research and Educational Center, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>.

### Contribution of the authors:

*Porschneva E. V.* — collecting material, writing text, editing.

*Nikiforova L. V.* — laboratory research, analysis of the data obtained.

*Povarov V. O.* — collecting material, writing text, editing, statistical processing, selection of literature.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.