

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146>

УДК 616.12-008.1+616.24-008.4]:616.23/.24-002.2:[577.122.8+577.125.8]

Белковый и липидный оксидативный стресс при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии

Э.В. Остроухова, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева, И.В. Севостьянова, И.С. Белякова

Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России),
414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Аннотация

Введение. Интерес к распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) обусловлен предполагаемой тесной патофизиологической связью между двумя нозологиями, что индуцирует углубленные исследования этих связей в данной коморбидной группе пациентов.

Цель: изучить уровни маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии.

Материал и методы. Обследованы 104 больных ХОБЛ, 195 больных инфарктом миокарда (ИМ) на фоне ХОБЛ, а также 110 соматически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Все пациенты с ХОБЛ были разделены на три подгруппы в зависимости от фенотипа заболевания (эмфизематозный, бронхитический, смешанный).

Результаты. По результатам проведенного исследования установлено, что уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков были выше, а уровни маркеров антиоксидантной защиты ниже как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с соматически здоровыми лицами, что подтвердило усиление белковой и липидной перекисной окислительной реакции при обеих нозологиях. Наиболее выраженный дисбаланс про- и антиоксидантов наблюдался в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ, что свидетельствует о более выраженном оксидативном стрессе в условиях кардиореспираторной коморбидности. Также определено, что в обеих группах процессы перекисного окисления белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ выражены интенсивнее, чем при эмфизематозном фенотипе. Получены данные о связях различной тесноты между показателями продуктов перекисного окисления, а также маркерами антиоксидантной защиты и анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ в обеих группах.

Выводы. Интенсификация перекисно-окислительных процессов белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ вне зависимости от наличия кардиореспираторной коморбидности позволяет говорить о том, что данные фенотипы более неблагоприятны в прогностическом плане по сравнению с эмфизематозным фенотипом.

Ключевые слова:	хроническая обструктивная болезнь легких; бронхитический фенотип; эмфизематозный фенотип; смешанный фенотип; инфаркт миокарда; коморбидная патология; перекисное окисление; оксидативный стресс; антиоксидантная защита.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение данного исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом от 18.01.2016 г. (протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Остроухова Э.В., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Севостьянова И.В., Белякова И.С. Белковый и липидный оксидативный стресс при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):136–146. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146 .

Protein and lipid oxidative stress in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiorespiratory comorbidity

Elina V. Ostroukhova, Olga S. Polunina, Tatyana V. Prokofieva, Irina V. Sevostyanova, Irina S. Belyakova

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
414000, Russian Federation, Astrakhan, st. Bakinskaya, 121

Abstract

Introduction. Interest in the prevalence of cardiovascular diseases among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is due to the presumed close pathophysiological connection between the two nosologies, which induces in-depth studies of these connections in this comorbid group of patients.

Aim: To study the levels of oxidative stress markers and antioxidant defense in patients with COPD depending on its phenotype in conditions of cardiorespiratory comorbidity and in its absence.

Material and Methods. Examined 104 patients with COPD, 195 patients with myocardial infarction (MI) in combination with COPD, as well as 110 somatically healthy individuals who formed a control group. All patients with COPD were divided into three subgroups depending on the phenotype of the disease (emphysematous, bronchitis, mixed).

Results. According to the results of the study it was found that the levels of markers of lipid and protein peroxidation were higher and the levels of markers of antioxidant defense were lower compared to somatically healthy individuals both in the group of patients with COPD and in the group of patients with MI on COPD background, which confirmed the increase of protein and lipid peroxidation in both nosologies. The most pronounced imbalance of pro- and antioxidants was observed in the group of patients with MI on COPD background, which indicates more pronounced oxidative stress in conditions of cardiorespiratory comorbidity. It was also determined that in both groups the processes of protein and lipid peroxidation in bronchitic and mixed phenotypes of COPD are more intense than in emphysematous phenotype. The data on connections of different closeness between indices of peroxidation products, as well as markers of antioxidant defense and anamnestic and functional characteristics of COPD in both groups were obtained.

Conclusion. Intensification of protein and lipid peroxidation processes in bronchitic and mixed phenotypes of COPD regardless of the presence of cardiorespiratory comorbidity allows us to say that these phenotypes are more unfavorable in prognostic plan in comparison with emphysematous phenotype.

Keywords:	chronic obstructive pulmonary disease; bronchitis phenotype; emphysematous phenotype; mixed phenotype; myocardial infarction; comorbid pathology; peroxidation; oxidative stress; antioxidant protection.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	this study was approved by the Regional Independent Ethical Committee (from 18.01.2016, protocol No. 12). Written consent to participate in the study was obtained from all study participants.
For citation:	Ostroukhova E.V., Polunina O.S., Prokofieva T.V., Sevostyanova I.V., Belyakova I.S. Protein and lipid oxidative stress in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiorespiratory comorbidity. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):136–146. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146 .

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является третьей по значимости причиной смертности в мире [1]. При этом окислительный стресс влияет на различные молекулярные механизмы данного заболевания и является его основным движущим фактором [2–4].

Повышенный системный окислительный стресс, вызванный экзогенными оксидантами сигаретного дыма и загрязненного воздуха, а также эндогенной генерацией

активных форм кислорода воспалительными и структурными клетками, влияет на хронический воспалительный процесс различными путями. Это и повреждение ДНК, и стимуляция выработки аутоантител, и увеличение секреции слизи, и стимуляция фиброза с последующим ускорением старения легких, и развитие эмфиземы легких, и формирование устойчивости к применению глюкокортикоидных препаратов, а также усугубление течения сопутствующих заболеваний [5, 6].

Окислительный стресс уравнивается защитным действием различных эндогенных антиоксидантных ме-

ханизмов защиты. Большой объем данных на животных моделях и пациентах с ХОБЛ показал, что как в стабильной фазе заболевания, так и во время обострений наблюдается усиление перекисноокислительных процессов в нижних дыхательных путях. Это означает, что противодействие повышенному окислительному стрессу может принести клиническую пользу пациентам с ХОБЛ [7, 8].

Исследование коморбидной патологии привело ученых к проблеме высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХОБЛ. Актуальность углубленного изучения данной когорты больных обусловлена также тем, что треть случаев смерти пациентов с ХОБЛ связаны с сердечно-сосудистыми катастрофами.

Выявленная тесная связь между инфарктом миокарда (ИМ) и ХОБЛ, обусловленная общностью факторов риска и патофизиологических механизмов развития двух нозологий, индуцирует необходимость создания адекватных алгоритмов стратификации рисков в коморбидной группе пациентов [9, 10].

Все вышесказанное подтверждает перспективность дальнейших исследований процессов перекисного окисления как при ХОБЛ, так и при ИМ на фоне ХОБЛ. При этом отсутствие в отечественной и зарубежной литературе данных об особенностях развития и прогрессирования окислительного стресса при различных фенотипах ХОБЛ определяет направление научных изысканий.

Цель исследования: изучить уровни маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии.

Материал и методы

Для реализации установленной цели нами были отобраны 104 больных ХОБЛ, 195 больных ИМ на фоне ХОБЛ, а также 110 соматически здоровых лиц, которые в дальнейшем составили контрольную группу.

В зависимости от фенотипа ХОБЛ пациенты были разделены следующим образом: в группе больных ХОБЛ 28 человек с эмфизематозным фенотипом, 43 человека с бронхитическим фенотипом, 33 человека со смешанным фенотипом; в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ 49 человек с эмфизематозным фенотипом, 59 человек с бронхитическим фенотипом, 87 человек со смешанным фенотипом.

Пациенты, вошедшие в исследование, наблюдались и получали лечение в условиях лечебно-профилактических учреждений г. Астрахани (ГБУЗ АО АМОКБ, ГБУЗ АО «Приволжская районная больница»).

Критерии включения в исследование: ИМ I типа, наличие ХОБЛ и ее стабильное течение, согласие на участие в исследовании, отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, готовность соблюдать рекомендации медицинского персонала.

Критерии невключения: ИМ II V типа, перенесенный ранее ИМ, хроническая болезнь почек со СКФ < 30 мл/мин/м², бронхиальная астма и другие заболевания легких, кроме ХОБЛ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь выше II стадии, стенокардия напряжения выше II функционального класса в анамнезе, диффузные забо-

левания соединительной ткани, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, психические расстройства, снижение когнитивных функций пациента.

Диагноз ХОБЛ был установлен пациентам в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Получаемые схемы лечения также были стандартизированы согласно рекомендательным протоколам¹.

Фенотип ХОБЛ был определен в результате физикального исследования пациентов, полученных клинических данных и результатов компьютерной томографии (КТ).

Исследование малонового диальдегида (МДА) проводили по методу K. Jagi (1968) в модификации M. Uchiyama, M. Mihara (1995) с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (набор TBARS (TCA Method) Assay Kit (Cayman Chemical Company, США). Уровень продуктов окисления белков (Advanced Oxidation Protein Product, AOPP) определяли с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Immundiagnostik» (Германия), уровень общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/ Zn, Mn и FeSOD) с помощью коммерческого диагностического набора «SOD kit» (Randox Laboratories LTD, Великобритания). Для оценки состояния антиоксидантной защиты методом спектроскопии определялся общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС).

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ IBM SPSS STATISTICS 26.0 (США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей производили, используя критерий Шапиро Уилка и частотные гистограммы. В связи с тем, что анализируемые показатели не имели нормального распределения, количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (Me [Q1; Q3]). При сравнении количественных показателей в трех и более группах применяли критерий Краскела – Уоллиса с попарными апостериорными межгрупповыми сравнениями по критерию Данна. Для анализа корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту изучаемых связей оценивали по шкале Чеддока. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Основные анамнестические и клинические характеристики пациентов обеих групп наблюдения представлены в таблице 1.

На первом этапе нами были оценены уровни маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в изучаемых группах пациентов. С целью исследования долгосрочных оксидативных процессов и в качестве маркера липидной пероксидации нами был изучен уровень МДА как промежуточного окислительного метаболита у пациентов. Для оценки свободнорадикальных окислительных реакций белков в качестве биомаркера были взяты продукты окислительной модификации белков (Advanced Oxidative Protein Products, AOPP). Антиоксидантная защита была отражена в исследовании за счет использования маркера общей супероксиддисмутазы (общей СОД). Для системной оценки состояния антиоксидантной защиты, учитывающей и ее неферментные ком-

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2022. Electronics Resource. URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (21.10.2024).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients

Показатели	ХОБЛ (n = 104)	ИМ + ХОБЛ (n = 195)	p
Возраст, полных лет (Me; Q1-Q3)	56,0 [53,0; 59,5]	55,0 [52,0; 60,0]	0,718
Пол, муж.: жен.	96 : 8	189 : 6	–
Длительность от момента постановки диагноза ХОБЛ, лет	7 [4; 9]	6 [4; 8]	0,833
Количество выкуриваемых за день сигарет, шт.	20 [20; 30]	20 [15; 30]	0,899
Длительность курения, лет	38,0 [34; 41,5]	35 [30; 40]	0,766
Индекс курения, пачка-лет	40,0 [34,5; 56,25]	35,85 [20; 50]	0,655
Степень бронхообструкции, n (%)			
II	56 (53,8)	68 (34,9)	–
III	38 (36,5)	88 (45,1)	
IV	10 (9,7)	39 (20,0)	
SAT-тест, баллы	12 [10,0; 24,5]	18 [14; 21]	0,074
mMRS тест, баллы	2 [1,5; 3]	2 [1; 3]	0,896
ОФВ ₁ , %	56 [34; 67]	45 [38; 55]	0,788

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении.

Таблица 2. Показатели оксидативного стресса в исследуемых группах пациентов

Table 2. Oxidative stress indicators in the studied groups of patients

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Больные ХОБЛ (n = 104)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 195)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,2 [4,02; 6,88] $p_1 < 0,001$	6,72 [4,63; 9,55] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	110,05 [72,08; 192,69] $p_1 = 0,001$	192,67 [96,55; 315,48] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,106 [0,06; 0,152] $p_1 = 0,05$	0,038 [0,018; 0,074] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,53 [1,14; 2,61] $p_1 = 0,01$	0,93 [0,48; 1,53] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – в сравнении с контрольной группой; p_2 – в сравнении с пациентами с ХОБЛ.

пациенты, определялся общий антиоксидантный статус (ОАС). Полученные данные представлены в таблице 2.

При сравнении уровней МДА у пациентов с ХОБЛ (4,2 [4,02; 6,88] мкмоль/мл) и у соматически здоровых лиц, составивших контрольную группу (2,26 [1,21; 4,2] мкмоль/мл), были выявлены статистически значимо ($p_1 < 0,001$) более высокие медианы показателей у больных ХОБЛ. Уровень АОРР у больных ХОБЛ составлял 110,05 [72,08; 192,69] мкмоль/л. Медиана АОРР оказалась большей ($p_1 = 0,001$) в сравнении с контрольной группой, где медиана АОРР была равна 59,99 [16,52; 153,57] мкмоль/л.

Более низкие значения были обнаружены при исследовании уровня общей СОД у пациентов с ХОБЛ (0,106 [0,06; 0,152] у.е./мл) в сравнении с соматически здоровыми лицами (0,15 [0,073; 0,196] у.е./мл соответственно). При исследовании было установлено, что у пациентов с ХОБЛ медиана уровня СОД (1,53 [1,14; 2,61] ммоль/л) была ниже ($p_1 = 0,01$) в сравнении с контрольной группой (2,03 [1,76; 2,55] ммоль/л).

Различия также были выявлены при исследовании группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Так, медиана уровня МДА в указанной когорте больных составила 6,72 [4,63; 9,55] мкмоль/мл, что превышало значения данного показателя у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$) и в контрольной группе ($p_1 < 0,001$). Схожие различия были выявлены при исследовании уровня АОРР у лиц с ИМ на фоне

ХОБЛ (192,67 [96,55; 315,48] мкмоль/л). Медиана уровня АОРР также оказалась более высокой в сравнении с группой пациентов с ХОБЛ ($p_2 < 0,001$) и в сравнении с соматически здоровыми лицами ($p_1 < 0,001$). Медиана уровня общей СОД в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (0,038 [0,018; 0,074] у.е./мл) была ниже в сравнении с группой больных с ХОБЛ ($p < 0,001$) и в сравнении с контрольной группой пациентов ($p < 0,001$). В свою очередь исследование уровня ОАС в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ показало результат 0,93 [0,48; 1,53] ммоль/л. Данное значение также было более низким и в сравнении с больными ХОБЛ ($p < 0,001$), и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таким образом, как при исследовании пациентов с ХОБЛ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ были обнаружены более высокие показатели маркеров оксидативного стресса и более низкие значения маркеров антиоксидантной защиты по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом более выраженные статистически значимые различия в уровнях про- и антиоксидантов наблюдались в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в сравнении с остальными исследуемыми лицами. Все вышесказанное позволяет предположить, что белковая и липидная пероксидация интенсифицируется при ХОБЛ, а кардиореспираторная патология еще более усугубляет развивающуюся при ХОБЛ дезорганизацию процессов перекис-

ного окисления и антиоксидантной защиты.

Следующий этап исследования представлял собой оценку вышеуказанных биомаркеров перекисного окисления и показателей антиоксидантной системы в зависимости от фенотипа ХОБЛ (табл. 3).

При исследовании уровней МДА и АОРР у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ в сравнении с контрольной группой лиц статистически значимых различий обнаружено не было. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении уровней общей СОД и ОАС между вышеуказанными группами.

Исследование пациентов с бронхитическим фенотипом показало результат, отличный от вышеуказанного. Так, при сравнении уровней МДА и АОРР у данной группы больных в сравнении с соматически здоровыми лицами были получены более высокие показатели ($p < 0,001$). Более низкие показатели были обнаружены при исследовании уровней СОД ($p = 0,003$) и ОАС ($p < 0,001$) в группе пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и пациентами с эмфизематозным фенотипом.

При исследовании пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ в сравнении с соматически здоровыми лицами и с пациентами с эмфизематозным фенотипом были получены следующие результаты: медианы уровней МДА и АОРР оказались выше ($p < 0,001$), а общей СОД и ОАС ниже ($p < 0,001$).

У пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами все изучаемые показатели были сопоставимы между собой.

Сведения о показателях продуктов перекисного окисления и антиоксидантной защиты у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ представлены в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что выявленные отличия уровней изучаемых биомаркеров между соматически здоровыми лицами и пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ были характерны для всех трех фенотипов ХОБЛ, что позволило акцентировать внимание на межфенотипических различиях.

Медиана уровня МДА у пациентов с ИМ на фоне бронхитического фенотипа ХОБЛ в сравнении с пациентами с ИМ на фоне эмфизематозного фенотипа ХОБЛ оказалась более высокой ($p = 0,028$), а медиана уровня ОАС – более низкой ($p < 0,001$).

При сравнении пациентов с ИМ на фоне смешанного фенотипа ХОБЛ с пациентами с ИМ на фоне эмфизематозного фенотипа ХОБЛ было обнаружено, что медиана уровня МДА была выше ($p < 0,001$), а СОД и ОАС – ниже ($p < 0,001$) именно у пациентов со смешанным фенотипом. Не было установлено статистически значимых различий при сравнении данной группы с пациентами с ИМ на фоне бронхитического фенотипа ХОБЛ.

Вышеуказанные результаты позволяют подтвердить активизацию процессов перекисного окисления белков и липидов у коморбидных кардиореспираторных больных, в частности у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. При этом наиболее неблагоприятными в отношении уровней продуктов перекисного окисления и показателей антиоксидантной защиты оказались бронхитический и смешанный фенотипы ХОБЛ.

На следующем этапе были проанализированы наличие, направленность и сила корреляционных связей между показателями МДА, АОРР, общей СОД и ОАС и анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с ХОБЛ (рис. 1, 2).

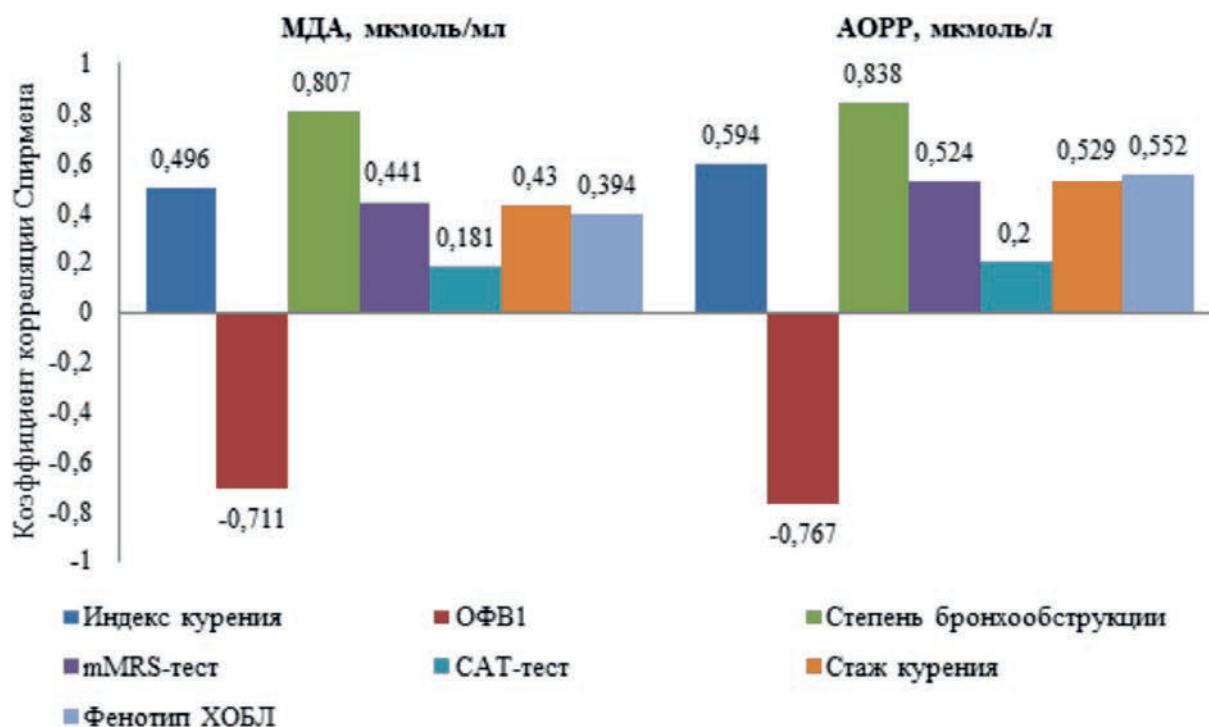


Рис. 1. Корреляционные связи между уровнем прооксидантов (МДА и АОРР) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Fig. 1. Correlations between the level of pro-oxidants (MDA and AOPP) and some anamnestic and functional characteristics in patients with COPD

Таблица 3. Показатели оксидативного стресса в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами**Table 3.** Oxidative stress indicators in COPD patients with different phenotypes

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Фенотип ХОБЛ		
		Эмфизематозный (n = 28)	Бронхитический (n = 43)	Смешанный (n = 33)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,11 [3,42; 4,19] $p_1 = 1,0$	5,33 [4,14; 7,91] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,032$	5,74 [4,15; 8,21] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,018$ $p_3 = 1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	62,09 [56,28; 76,54] $p_1 = 1,0$	147,34 [90,79; 209,04] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	173,03 [113,67; 203,32] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,162 [0,159; 0,17] $p_1 = 1,0$	0,077 [0,058; 0,129] $p_1 = 0,003$ $p_2 < 0,001$	0,061 [0,049; 0,111] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	2,67 [2,64; 2,73] $p_1 = 0,193$	1,36 [1,02; 1,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,29 [0,92; 1,49] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – в сравнении с соматически здоровыми лицами; p_2 – в сравнении с эмфизематозным фенотипом; p_3 – в сравнении с бронхитическим фенотипом.

Таблица 4. Показатели оксидативного стресса у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с ее различными фенотипами**Table 4.** Indicators of oxidative stress in patients with a combination of MI and COPD with various COPD phenotypes

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Фенотип ХОБЛ		
		Эмфизематозный (n = 49)	Бронхитический (n = 59)	Смешанный (n = 87)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	3,5 [2,63; 7,56] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 1,0$	4,93 [4,63; 8,33] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,028$ $p_4 = 1,0$	8,13 [5,73; 9,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,224$ $p_4 = 0,049$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	127,66 [82,56; 283,22] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	177,9 [141,28; 348,24] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 0,903$	204,44 [124,17; 341,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,166$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 0,495$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,059 [0,019; 0,128] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,056 [0,018; 0,077] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 0,062$	0,033 [0,017; 0,034] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,831$ $p_4 = 0,005$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,88 [1,26; 2,03] $p_1 = 0,006$ $p_4 < 0,001$	1,07 [0,36; 1,38] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,015$	0,57 [0,43; 0,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 0,001$

Примечание: p_1 – в сравнении с соматически здоровыми лицами; p_2 – в сравнении с эмфизематозным фенотипом; p_3 – в сравнении с бронхитическим фенотипом; p_4 – в сравнении с аналогичным фенотипом у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В группе пациентов с ХОБЛ и показатели продуктов перекисного окисления (МДА и АОРР), и уровни маркеров антиоксидантной защиты (общая СОД и ОАС) продемонстрировали связи умеренной, заметной и высокой тесноты по шкале Чеддока с анамнестическими и функциональными характеристиками: индексом курения, объемом форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1), степенью бронхообструкции, количеством баллов по

шкале одышки Модифицированного медицинского исследовательского совета (mMRS), стажем курения. Только результаты CAT-теста (COPD Assessment Test) не подтвердили подобных связей.

При этом наиболее тесные связи были обнаружены между вышеуказанными маркерами и степенью бронхообструкции. Второе и третье места в отношении силы выявленных корреляционных связей разделили соот-

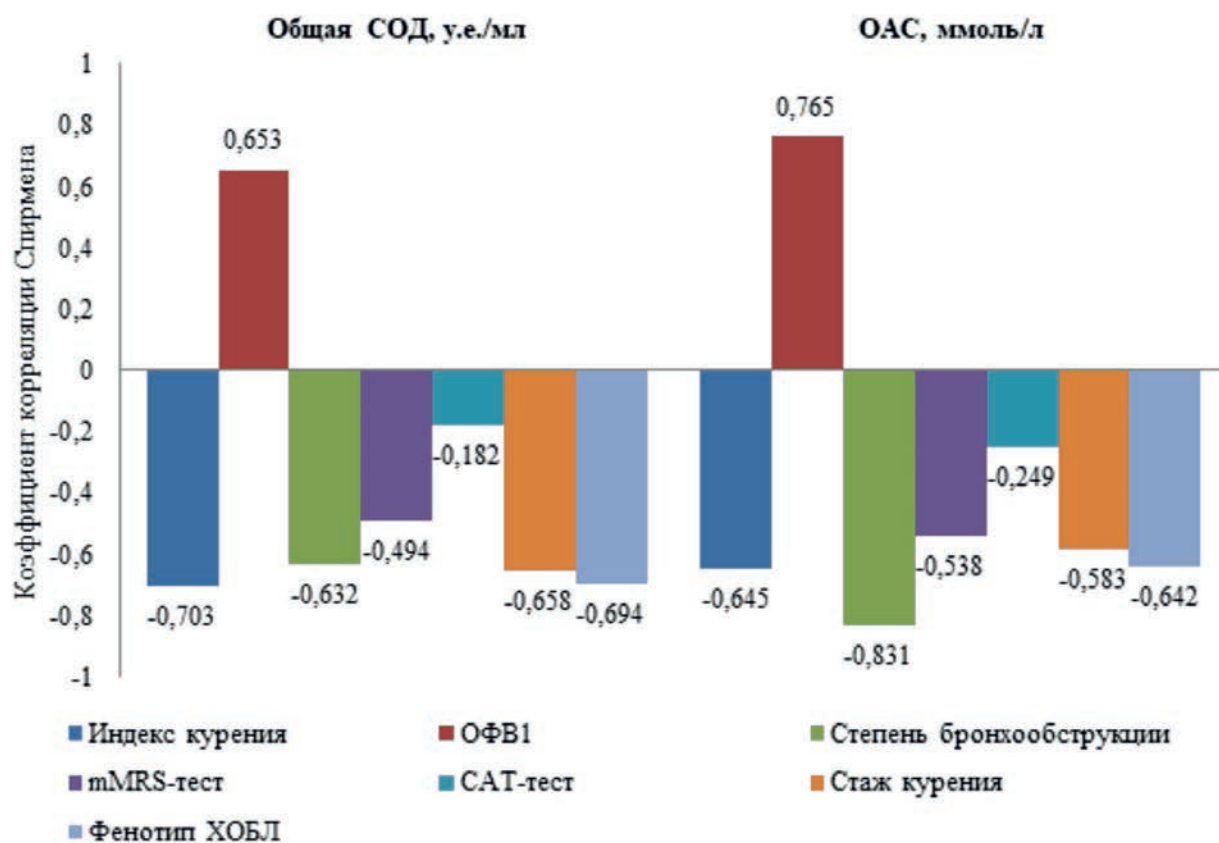


Рис. 2. Корреляционные связи между уровнем маркеров антиоксидантной защиты (общей СОД и ОАС) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Fig. 2. Correlations between the level of markers of antioxidant defense (total SOD and OAS) and some anamnestic and functional characteristics in patients with COPD

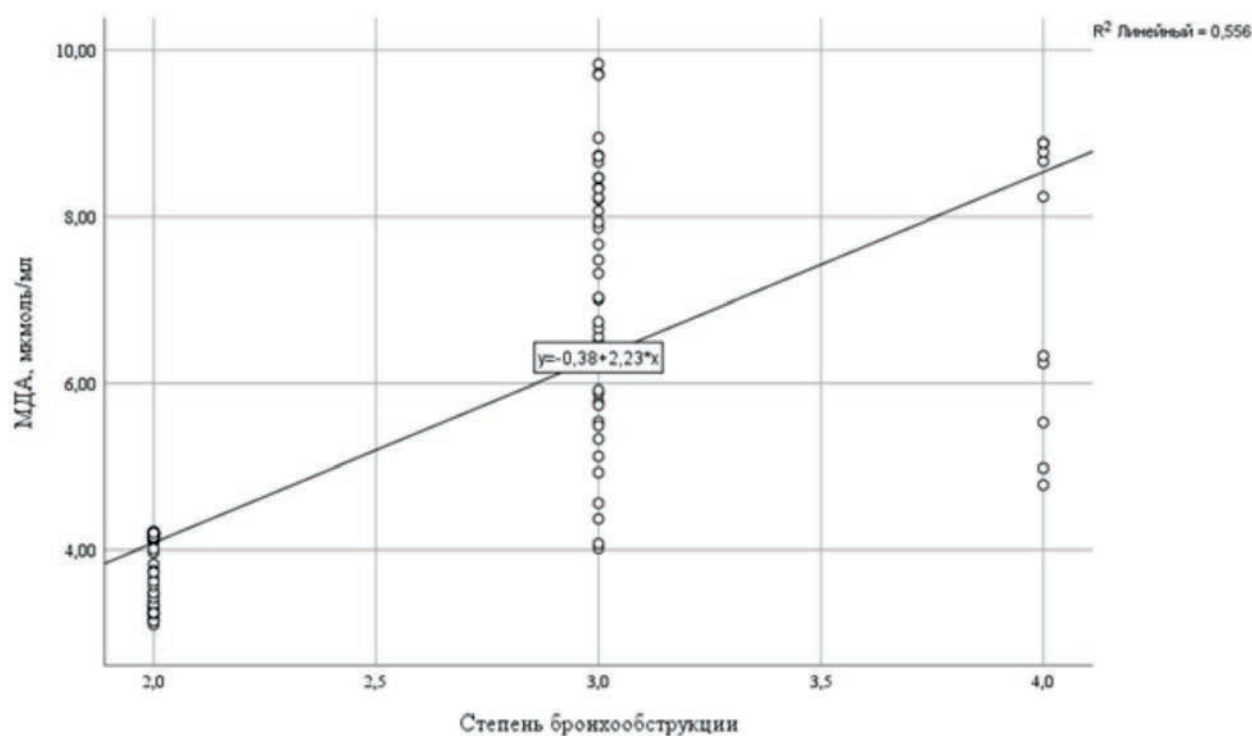


Рис. 3. Линия регрессии, характеризующая характер зависимости уровня малонового диальдегида от степени бронхообструкции, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Fig. 3. Regression line characterizing the dependence of MDA level on the degree of bronchoobstruction in patients with COPD

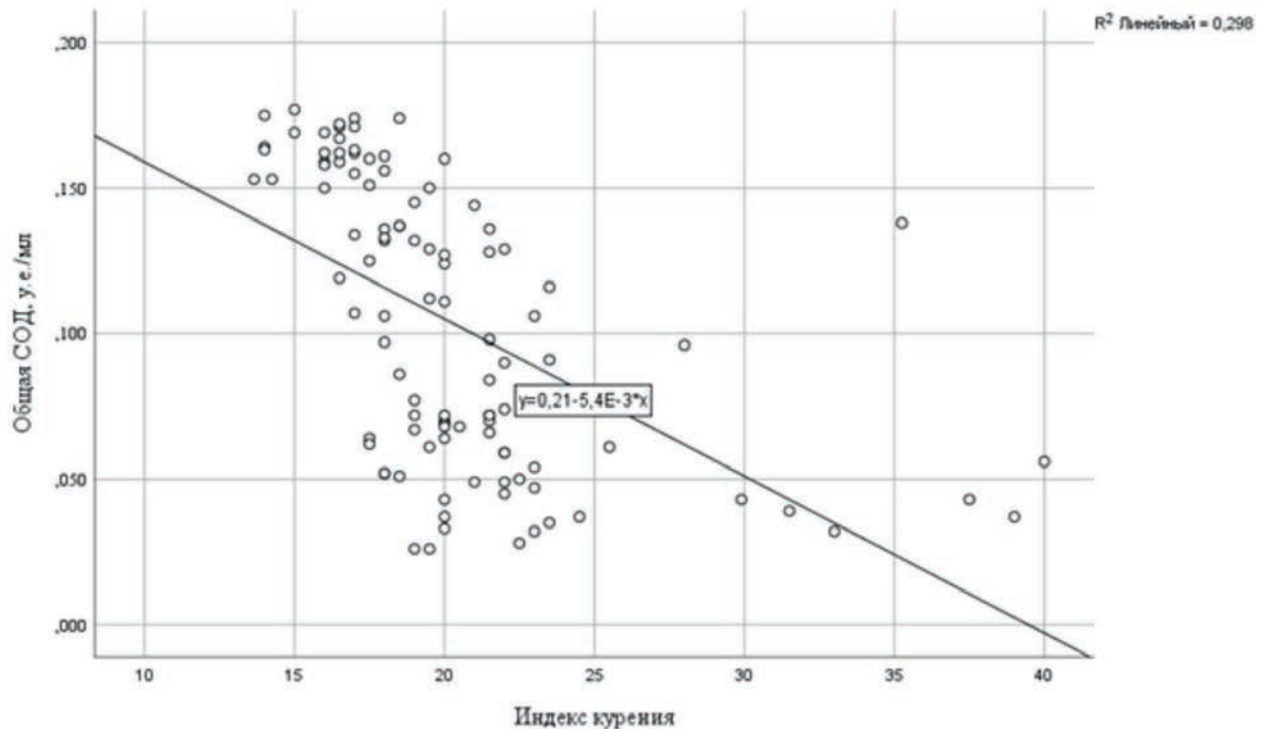


Рис. 4. Линия регрессии, характеризующая характер зависимости уровня общей супероксиддисмутазы от индекса курения, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Fig. 4. Regression line characterizing the dependence of the level of total SOD on the smoking index in COPD patients

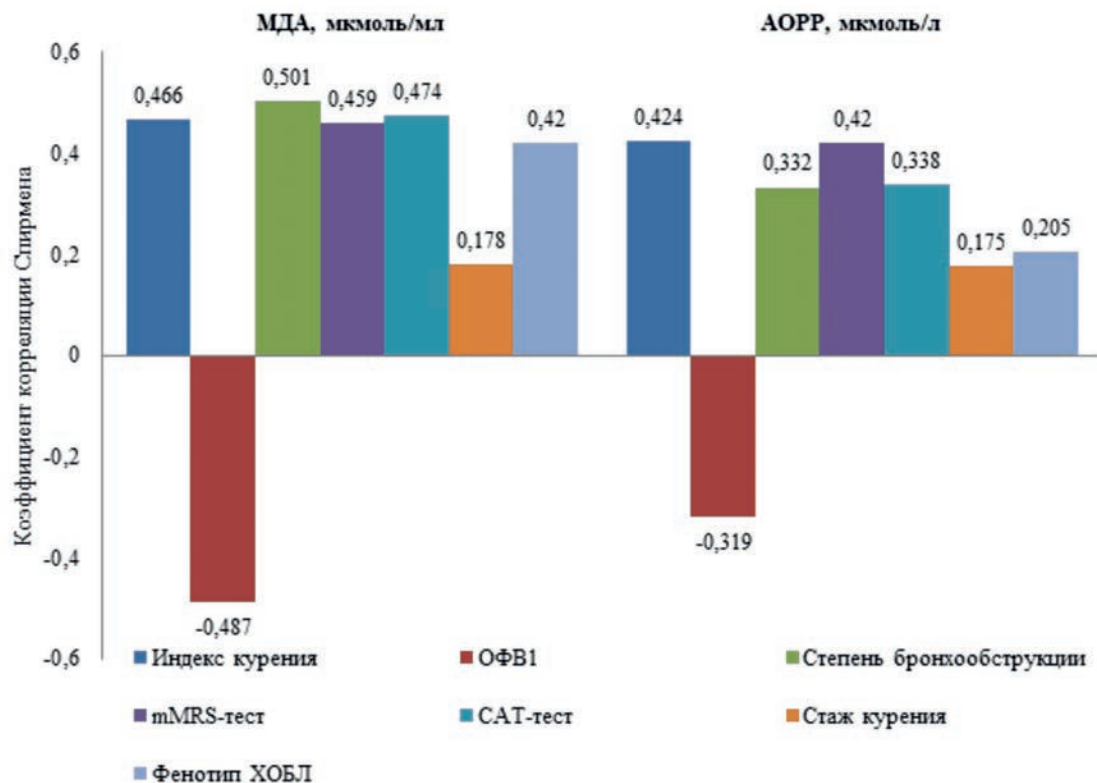


Рис. 5. Корреляционные связи между уровнем прооксидантов (МДА и АОРР) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

Fig. 5. Correlations between the level of pro-oxidants (MDA and AOPP) and some anamnestic and functional characteristics in patients with MI + COPD

ветственно такие характеристики, как уровень ОФВ1 и индекс курения. В качестве примеров ниже указаны корреляционные связи между уровнем МДА и степенью

бронхообструкции (рис. 3), а также между уровнем общей СОД и индексом курения (рис. 4).

Аналогичный анализ был произведен в отношении пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 5, 6).

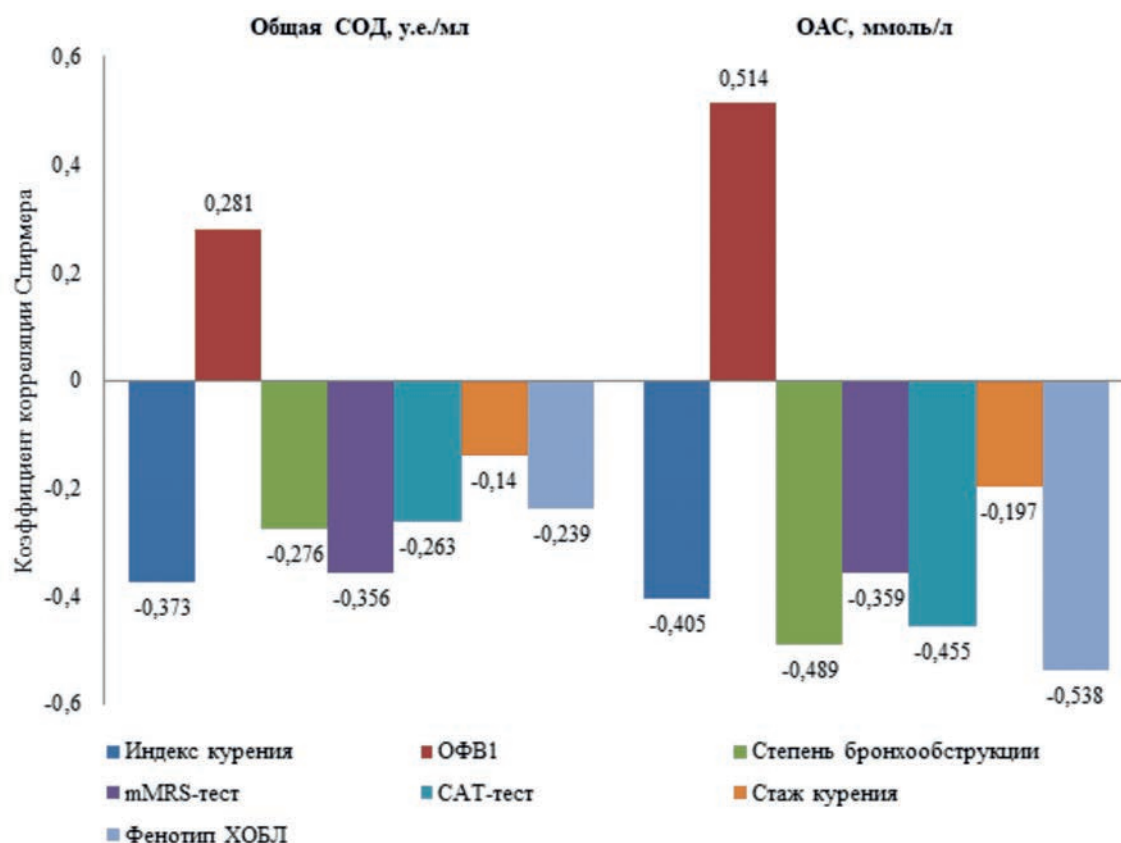


Рис. 6. Корреляционные связи между уровнем маркеров антиоксидантной защиты (общей СОД и ОАС) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких
Fig. 6. Correlations between the level of markers of antioxidant defense (total SOD and OAS) and some anamnestic and functional characteristics in patients with MI + COPD

В данной коморбидной группе пациентов также были обнаружены корреляционные связи различной силы с анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ. Согласно полученным данным, у пациентов с коморбидной патологией выявлены убедительные корреляционные связи биомаркера перекисного окисления МДА и антиоксидантной защиты ОАС с анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ.

Обсуждение

Фенотипирование является удобным инструментом, позволяющим выделять группы пациентов с неблагоприятным течением и прогнозом заболевания. Фенотипирование больных с ХОБЛ отражает патогенетические особенности легочного процесса [11]. Изучение лабораторных маркеров при различных фенотипах ХОБЛ позволяет улучшить понимание патофизиологических паттернов и выделить группы пациентов, требующих особой медицинской настороженности. В качестве таких лабораторных маркеров в данной работе выбраны показатели перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантной защиты [12].

Ранее была показана ассоциация между функцией легких и уровнями про- и антиоксидантов. Так, A.M. Pasini Fratta и соавт. также обнаружили связь между снижением функции легких у пациентов с ХОБЛ, маркерами окислительно-воспалительного процесса и недостаточностью антиоксидантных ядерных факторов за счет исследова-

ния мононуклеарных клеток периферической крови [13].

Е. Zinellu описала уровни продуктов перекисного окисления липидов (МДА), которые повышались в различных биологических образцах у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой соматически здоровых лиц и продолжали увеличиваться по мере прогрессирования заболевания [14].

В исследовании О.О. Котовой и соавт. (2023) уровни внутриклеточного окислительного стресса у больных ХОБЛ также превосходили показатели в контрольной группе. Примечательно, что у курильщиков, не имеющих ХОБЛ, показатели про- и антиоксидантов занимали промежуточное положение, что подчеркивает приоритетность курения в развитии ХОБЛ [15].

Согласно результатам исследования Э.С. Джумабаевой с соавт. (2021), изучавших воспалительный процесс при ХОБЛ, наиболее неблагоприятным является бронхитический фенотип заболевания [16].

В работах, посвященных изучению коморбидных пациентов с ХОБЛ, в основном анализируются риски острых сердечно-сосудистых событий, цереброваскулярных событий или смерти в течение нескольких месяцев после обострения ХОБЛ. При этом риски развития ИМ при ХОБЛ, объединенные в результате семи рандомизированных исследований, были в 2,4 раза выше в течение 1–3 мес. после обострения [17].

Б.Ю. Кузьмичев с соавт. (2020) изучали содержание гомоцистеина у больных ХОБЛ в сочетании с ИМ. Макси-

мально выраженная гипергомоцистеинемия выявлялась именно у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [18].

Исследование процессов перекисного окисления в данной когорте больных освещено достаточно слабо. По мнению М. Perticone и соавт., потенциальные патофизиологические механизмы, связывающие ХОБЛ с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, можно выявить в системном воспалении, ассоциированном с увеличением окислительного стресса и снижением биодоступности оксида азота, способствующего повреждению коронарных и экстракоронарных сосудов. При этом авторы подчеркнули, что добавление ХОБЛ к гипертонии увеличивало частоту нефатального ИМ у таких пациентов (2,67 на 100 пациентов в год) [19].

Заключение

В результате проведенного исследования было выявлено, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровни маркеров перекисного окисления белков и липидов (МДА и АОРР) были повышены, а уровни маркеров антиоксидантной защиты (общая СОД и ОАС) снижены в сравнении с лицами из контрольной группы, что подтверждает наличие оксидативного стресса при ХОБЛ.

Согласно полученным данным, процессы перекисного окисления белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ интенсифицированы по сравнению с эмфизематозным фенотипом и у пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ, и при кардиореспираторной коморбидности. Наиболее выраженное, статистически значимое снижение маркеров антиоксидантной защиты также отмечалось у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ в обеих группах пациентов, что делает данные фенотипы прогностически более неблагоприятными.

Показатели продуктов перекисного окисления и маркеры антиоксидантной защиты продемонстрировали связи различной тесноты по шкале Чеддока с анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ (индекс курения, уровень ОФВ1, степень бронхообструкции, результаты mMRS-теста, стаж курения, фенотип ХОБЛ) как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Литература / References

- Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А., Полунина О.С. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):100–106. <https://doi.org/10.17116/profmed20202301100>
- Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina E.A., Polunina O.S. The influence of tobacco smoking on the state of vascular endothelium, the severity of oxidative stress and inflammatory activation in patients with a combination of bronchial asthma and ischemic heart disease. *Preventive Medicine*. (In Russ.). 2020;23(1):100–106. <https://doi.org/10.17116/profmed20202301100>
- Прокофьева Т.В., Полунина О.С. Выраженность оксидативного стресса у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(3):62–67. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(3\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(3).62-67)
- Prokofieva T.V., Polunina O.S. Expression of oxidative stress in patients with myocardial infarction on the background of COPD. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2023;16(3):62–67. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(3\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(3).62-67)
- Cazzola M.P., Clive P., Wedzicha J.A., Celli B.R. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD. *Respir. Res.* 2023;31(24):1:194. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02500-8>
- Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Мирзаев С.Г., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиология*. 2021;61(11):24–32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.11.n1820>
- Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Mirzaev S.G., Shulzhenko L.V., Ramazanov D.M., Omarov A.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with ischemic heart disease worsens long-term prognosis after percutaneous coronary interventions. *Cardiology*. 2021;61(11):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.11.n1820>
- Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А., Иванова С.В. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(1):84–98. <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.84.98>
- Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Abdullaev M.A., Ivanova S.V. Actual issues of vaccine prophylaxis of chronic obstructive pulmonary disease in the conditions of modern clinical practice. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(1):84–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.84.98>
- Barnes P.J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(5):965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
- Nucera F., Mumby Sh., Paudel K.R. Role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD. *Minerva Med.* 2022;113(3):370–404. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.22.07972-1>
- Косьякова Н.И., Акуленко М.В., Прохоренко И.Р. Клинико-иммунологические особенности и ферменты энергетического обмена клеток при ХОБЛ с частыми обострениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2022;8:25–31. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13422>
- Kosyakova N.I., Akulenko M.V., Prokhorenko I.R. Clinical and immunologic features and enzymes of cellular energy metabolism in COPD with frequent exacerbations. *International journal of applied and fundamental research*. 2022;8:25–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/mjpf.13422>
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):25–39. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
- Chaulin A.M., Dupliakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
- Zhu W.-T., Li Ch.-H., Dai T.-T., Song Q.-Q. Effect of allyl isothiocyanate on oxidative stress in COPD via the AhR / CYP1A1 and Nrf2 / NQO1 pathways and the underlying mechanism. *Phytomedicine*. 2023;114:154774. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154774>
- Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С., Фалчари Р.А. Диагностическое значение изменений уровня белка Клото в крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(4):49–56. <https://doi.org/10.17021/2020.15.4.49.56>
- Kespleri E.V., Akhmineeva A.H., Polunina E.A., Kuzmichev B.Y., Polunina O.S., Falchari R.A. Diagnostic value of changes in the level of Klotho protein in blood in patients with myocardial infarction against the background of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(4):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17021/2020.15.4.49.56>
- Прозоровская Ю.И., Костюшок Н.Я., Голубцова Г.А., Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р. Особенности метаболических сдвигов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различного фенотипа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;8(110):123–129.
- Prozorovskaya Y.I., Kostyushok N.Y., Golubtsova G.A., Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R. Features of metabolic shifts in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different phenotype. *International Research Journal*. 2021;8(110):123–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>
- Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Ferrari M. Oxidative stress and Nrf2 expression in peripheral blood mononuclear cells derived from COPD pa-

- tients: an observational longitudinal study. *Respir. Res.* 2020;21(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1292-7>
14. Zinellu E. Reliability and Usefulness of Different Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;14:4982324. <https://doi.org/10.1155/2020/4982324>
15. Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023;87:62–70. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
- Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Oxidative stress in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023;(87):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
16. Джумабаева С.Э., Джумабаев Э.С., Валиева М.Ю. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких и их маркеры воспаления. *Экономика и социум. Электронное периодическое издание.* 2021;3(82):515–519. URL: https://www.iupr.ru/files/ugd/b06fdc_14f255a34a594d768f8e91dec70bbe48.pdf?index=true (27.12.2025).
- Dzhumabaeva S.E., Dzhumabaev E.S., Valieva M.Y. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and their inflammatory markers. *Ekonomika i sotsium. Electronic periodical publication.* 2021;3(82):515–519. (In Russ.). https://www.iupr.ru/files/ugd/b06fdc_14f255a34a594d768f8e91dec70bbe48.pdf?index=true (27.12.2025).
17. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:17534666221113647. <https://doi.org/10.1177/17534666221113647>
18. Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С., Полунина Е.А. Частота встречаемости гиперомоцистеинемии среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2020;1:33–40.
- Kuzmichev B.Yu., Polunina O.S., Polunina E.A. Frequency of hyperhomocysteinemia occurrence among patients with myocardial infarction against the background of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *ENI Zabaikalskiy Medical Bulletin.* 2020;1:33–40. (In Russ.).
19. Perticone M., Maio R., Caroleo B., Suraci E., Corrao S., Sesti G. Perticone F. COPD significantly increases cerebral and cardiovascular events in hypertensives. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7884. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033882>

Информация о вкладе авторов

Полунина О.С. – разработка концепции исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение окончательной версии для публикации.

Прокофьева Т.В. – участие в разработке концепции исследования, написание протокола, статистическая обработка полученных данных.

Остроухова Э.В. – подготовка и редактирование текста рукописи.

Севостьянова И.В. – участие в разработке концепции исследования, техническое оформление текста рукописи, оформление сопроводительных документов.

Белякова И.С. – сбор материала, создание и работа с базой данных, интерпретация полученных результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи, согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Остроухова Элина Валерьевна, старший лаборант, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия.

E-mail: kesplerielina@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

E-mail: admed@yandex.ru.

Прокофьева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, <http://orcid.org/0000-0002-0635-3494>.

E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Белякова Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия.

E-mail: irinka150911@rambler.ru.

Прокофьева Татьяна Васильевна,

[e-mail: prokofeva-73@inbox.ru](mailto:prokofeva-73@inbox.ru).

Information on author contributions

Polunina O.S. – study concept, obtained results interpretation, approval of the final version for publication.

Prokofieva T.V. – study concept, protocol writing, statistical processing of the obtained data.

Ostroukhova E.V. – manuscript preparation and editing.

Sevostyanova I.V. – study concept, technical design of the manuscript, design of accompanying documents.

Belyakova I.S. – material collection, creation and work with the database, interpretation of the results obtained.

All authors gave final consent to the submission of the manuscript, agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Information about the authors

Elina V. Ostroukhova, Senior Laboratory Assistant, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: kesplerielina@mail.ru.

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

E-mail: admed@yandex.ru.

Tatiana V. Prokofieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Irina V. Sevostyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0635-3494>.

E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Irina S. Belyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: irinka150911@rambler.ru.

Tatiana V. Prokofieva, [e-mail: prokofeva-73@inbox.ru](mailto:prokofeva-73@inbox.ru).

Received 30.05.2024;
review received 29.09.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Поступила 30.05.2024;
рецензия получена 29.09.2024;
принята к публикации 04.12.2024.