

**АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»**

**EUROPEAN JOURNAL
OF NATURAL
HISTORY**

**ЕВРОПЕЙСКИЙ
ЖУРНАЛ
ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ**

The journal is based in 2005

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,301

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,120

№3, 2025

ISSN 2073-4972

Журнал **ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ** зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС 77-19917.

The **EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY** is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications. Certificate PI No. FS 77-19917.

Актуальный сайт журнала:
<https://world-science.ru>

The current website of the journal:
<https://world-science.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
к.и.н. Н.Е. Старчикова

EDITOR
Ph.D. N.E. Starchikova

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.п.н., проф. Кашапова Л.М. (Уфа), д.вет.н., доцент Ермолина С.А. (Киров), к.филол.н., доцент Семькина Е.Н. (Белгород), к.психол.н., доцент Петровская М.В. (Воронеж), д.с.-х.н., проф. Дементьев М.С. (Ставрополь), д.филол.н. доцент Шакирова Е.Ю. (Воронеж), к.э.н., доцент Лаврова Е.В. (Москва), к.б.н. Кантаржи Е.П. (Москва), д.п.н., проф. Николаева А.Д. (Якутск), д.ф.-м.н., проф. Логинов В.С. (Томск), д.полит.н., проф. Жирнов Н.Ф. (Саратов), д.соц.н., проф. Покровская Н.Н. (Санкт-Петербург), к.г.н., доцент Хромешкин В.М. (Иркутск), д.х.н., проф. Трунин А.С. (Самара), д.и.н., доцент Туфанов Е.В. (Ставрополь)

EDITORIAL COUNCIL:

Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. Kashapova L.M. (Ufa), Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor Ermolina S.A. (Kirov), Candidate of Philological Sciences, Associate Professor Semykina E.N. (Belgorod), Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor Petrovskaya M.V. (Voronezh), Doctor of Agricultural Sciences, Prof. Dementiev M.S. (Stavropol), Doctor of Philosophy, Associate Professor Shakirova E.Yu. (Voronezh), Candidate of Economic Sciences, Associate Professor Lavrova E.V. (Moscow), Candidate of Biological Sciences Kantarzhi E.P. (Moscow), Candidate of Pedagogical Sciences, Prof. Nikolaeva A.D. (Yakutsk), Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof. Loginov V.S. (Tomsk), Doctor of Political Science, Prof. Zhirnov N.F. (Saratov), Doctor of Social Sciences, Prof. Pokrovskaya N.N. (St. Petersburg), Candidate of Geological Sciences, Associate Professor Khromeshkin V.M. (Irkutsk), Doctor of Chemical Sciences, Prof. Trunin A.S. (Samara), Doctor of Historical Sciences, Associate Professor Tufanov E.V. (Stavropol)

EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – главном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Учредитель, издатель и редакция:
ООО ИД «Академия Естествознания»

Founder, publisher and editor:
Academy of Natural History

Почтовый адрес:
101000, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя:
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3
ООО ИД «Академия Естествознания»

Postal address:
101000, Moscow, BOX 47
Editorial and publisher address:
440026, Penza, Lermontov st., 3
Academy of Natural History

Тел. редакции: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Tel: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Техническое редактирование и верстка
Е.Н. Доронкина
Корректоры
Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Technical editing and layout by
E.N. Doronkina
Correctors
E.S. Galenkina, N.A. Dudkina

Подписано в печать – 30.09.2025
Дата выхода номера – 30.10.2025

Signed for print – 30.09.2025
Number issue date – 30.10.2025

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Format 60x90 1/8
Printing house
Academy of Natural History
410035, Saratov, st. Mamontova, 5

Распространение по свободной цене

Distribution at a free price

Усл. печ. л. 4,0
Тираж 500 экз.
Заказ 2025/3

Conditionally printed sheets 4,0
Circulation 500 copies.
Order 2025/3

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

© Academy of Natural History

Biological sciences

ARTICLE

RESISTANCE TO STRESS FACTORS AND STUDY OF YIELD COMPONENTS IN PARENTAL FORMS AND SECOND-GENERATION HYBRIDS OF RYE (*S. SEGETALE*) OF SHEKI ORIGIN

Rafieva G.G., Namazova C.T., Madzhidova G.S., Iskandarova A.A.

4

Medical sciences

ARTICLE

PLANT-BASED PRODUCTS IN THERAPEUTIC AND PREVENTIVE NUTRITION

Shetty H.M.M., Simonova V.G.

8

МАТЕРИАЛЫ XVII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2025»

Medical sciences

СТАТЬЯ

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА НЕЙРОЭНЕРГОКАРТИРОВАНИЯ

Подвигина В.С., Аверина Е.И., Гребенникова И.В., Макеева А.В.

16

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Попова П.О., Гуляева И.Л.

21

ВЕДУЩИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Сивакова Л.В., Куклина А.Н., Косарева П.В.

26

UDC 633.14:631.671.3:631.811

RESISTANCE TO STRESS FACTORS AND STUDY OF YIELD COMPONENTS IN PARENTAL FORMS AND SECOND-GENERATION HYBRIDS OF RYE (*S. SEGETALE*) OF SHEKI ORIGIN

Rafieva G.G., Namazova C.T., Madzhidova G.S., Iskandarova A.A.

Ministry of Science and Education, Baku, e-mail: mxanim@gmail.com

The article presents the results of research on the resistance of two parental forms of rye of Shaki origin and their second-generation hybrids to adverse environmental factors, as well as the study of yield components. One of the parental forms, the white-spike form of *S. segetale* (Shaki), was evaluated as highly resistant to salinity compared to drought based on changes in the amount of chlorophyll (a+b). Specifically, compared to the control, a 9% decrease was observed under drought stress, while a 12% increase was recorded under salt stress. In the other parental form (red grain form *S. segetale* (Shaki)), the amount of chlorophyll (a+b) decreased by 5% under drought stress and by 12% under salt stress. Based on these results, this parental form was evaluated as drought-resistant and moderately salt-resistant. In both second-generation hybrid forms derived from the above-mentioned parental forms, the amount of chlorophyll (a+b) per unit leaf area was higher than in both parent forms. For example, in the maternal white-spike *S. segetale* form, this indicator was 4.86 µg, while in the hybrid it reached 7.49 µg. In hybrid form, this indicator was 8.09 µg, whereas in the maternal red-grain form of *S. segetale* form it was 5.65 µg. This indicates that the inheritance of green plastids with special genetic potential in hybrid forms follows a codominant pattern. Regarding yield components, the hybrid forms exhibited intermediate values compared to the parental forms in terms of plant height, spike length, the number of spikelets per spike, and the weight of 1000 grains. The research shows that the hybrid forms can be considered more productive than the parental forms in terms of plant height (155 cm, 157 cm), number of spikelets per spike, and 1000 grain weight (40.1 g, 39.3 g).

Keywords: rye, resilience, drought tolerance, salinity tolerance, thousand seed weight

Introduction

S. segetale (Zhuk.) (Sheki), known for its seeds' rich chemical composition, is an important agricultural crop. Its origin is traced to the mountainous regions of Transcaucasia and adjacent areas of Central Asia [1, p. 57-63]. Compared to other crops, wheat demands less fertile soil, adapts quickly to growing conditions, and shows resistance to diseases. For these reasons, rye is often used as a donor in breeding programs aimed at developing new wheat genotypes [2, p. 60-61].

The protein content in rye grains contains higher levels of certain amino acids—such as lysine, arginine, valine, and threonine—compared to wheat proteins. However, both the quantity and quality of protein in grains can vary due to factors like climate, soil conditions, and cultivation practices [3, p.37-43].

As an outcrossing species, rye presents challenges for producing genetically stable pure lines, complicating its use in breeding and genetic studies.

The aim of this study was to investigate the stress tolerance (drought and salinity) and yield components of two parental forms of *S. segetale* (Sheki) and their two second-generation hybrid forms:

hybrid F2 (*S. segetale* Sheki –
– white spike × *S. segetale* red grain)

and hybrid F2 (*S. segetale* Sheki – red grain ×
× *S. segetale* Sheki – white spike).

Materials and methods of research

Stress tolerance was assessed using various diagnostic methods, including measurements of total water content, leaf water retention capacity, and changes in chlorophyll (a+b) and carotenoid contents under stress conditions [4, p. 14-15].

Leaf water retention capacity refers to the amount of water lost by the leaves after a certain period (4 hours) and is calculated based on the initial leaf weight and the weight of water lost after 4 hours. Genotypes that lose less water are considered more tolerant.

The stress tolerance of the samples was evaluated by the degree of changes in the green pigment complex. For this purpose, leaf discs were taken from leaves near the generative organs. These were kept for 24 hours in control (water) and experimental solutions containing 2% salt and 20 atm sucrose. After incubation, the samples were removed from the solutions, dried with filter paper, and transferred into 96% ethanol. Over 4–5 days, the changes in chlorophyll content were measured using a UV-3100 PC device at two wavelengths (E665 and E649) to determine the degree of stress depression.

The stress depression level was calculated by comparing the percentage changes in pigment content (chlorophyll a and b) relative to the control, allowing for assessment of the samples' tolerance to stress factors. The smaller the change in pigment content under stress, the higher the sample's stress tolerance [5, p.67].

Results of the research and discussions

Chloroplasts play a crucial role in photosynthesis by facilitating oxygen transport, oxidative and photosynthetic phosphorylation, and overall metabolic processes within the plant organism. Consequently, the impact of abiotic stress factors on chlorophyll content directly affects the efficiency of photosynthesis. Adverse environmental conditions, such as salinity and drought stress, not only influence the physiological status of plants but also significantly disrupt normal photosynthetic processes.

The studies have demonstrated that chlorophyll content decreases in environments with high chloride concentrations. The reduction of chlorophyll under salinity and drought stress results in diminished photosynthetic activity [6, p. 23-25; 7, p. 118]. The results of the present study are summarized in Table 1.

According to Table 1, the total water content in the leaves of the studied samples ranged between 61% and 65%. Water retention capacity was measured at 38% and 34% in the parental forms, whereas in the hybrids it was slightly lower, at 32% and 31%, respectively. Literature sources indicate that genotypes exhibiting greater drought tolerance generally lose less water, suggesting that the hybrid forms may possess enhanced stress tolerance compared to their parental counterparts.

Evaluation of pigment system alterations under drought and salinity stress provides a diagnostic basis for assessing tolerance levels. The data presented in Table 1 indicate that salt and drought stress had a notable impact on the pigment systems of the examined samples. In certain instances, chlorophyll (a+b) content increased relative to the control, whereas in others a decline was observed. In the white-spike form of *S. segetale* (Sheki origin), chlorophyll (a+b) content measured 4.86 µg under control conditions, increasing to 5.45 µg under salt stress. The chlorophyll depression indices were 91% under drought and 112% under salinity stress, indicating that this parental form exhibits considerable drought tolerance and high salinity tolerance.

In contrast, the other parental form exhibited a 5% decrease in chlorophyll (a+b) content under drought stress (depression index 95%) and a 12% decrease under salt stress, which corresponds to drought tolerance and moderate salinity tolerance.

Carotenoid content remained unchanged under drought conditions but increased under salinity stress, suggesting their role in mitigating oxidative damage and providing protection under stress conditions.

Second-generation hybrid forms derived from these parental lines exhibited higher chlorophyll (a+b) content per unit leaf area than either parental. Specifically, the white-spike parental form had a chlorophyll content of 4.86 µg, whereas the hybrid displayed 7.49 µg. Similarly, the hybrid derived from the red-spike form showed 8.09 µg compared to 5.65 µg in the parental line. These results indicate a codominant inheritance pattern of chloroplast-related traits in the hybrids.

Table 1

Effect of Salinity and Drought Stress on Chlorophyll Content

Sowing No.	Sample Name	Total Water Content (%)	Water Retention (%)	Chlorophyll (a+b) per Unit Leaf Area (µg)			Carotenoids (µg)		
				Control	Drought	Salinity	Control	Drought	Salinity
1	<i>S. segetale</i> (Sheki origin, white spikelet)	61	38	4,86	4,43	5,45	0,58	0,39	0,26
2	<i>S. segetale</i> (Sheki origin, red grain)	61	34	5,65	5,35	5,00	0,57	0,56	0,64
3	Hybrid F2 (<i>S. segetale</i> Sheki – white spike × <i>S. segetale</i> red grain)	64	32	7,49	7,38	7,09	0,76	0,70	0,81
4	Hybrid F2 (<i>S. segetale</i> Sheki – red grain × <i>S. segetale</i> Sheki – white spike)	65	31	8,09	7,87		0,70	0,76	0,73

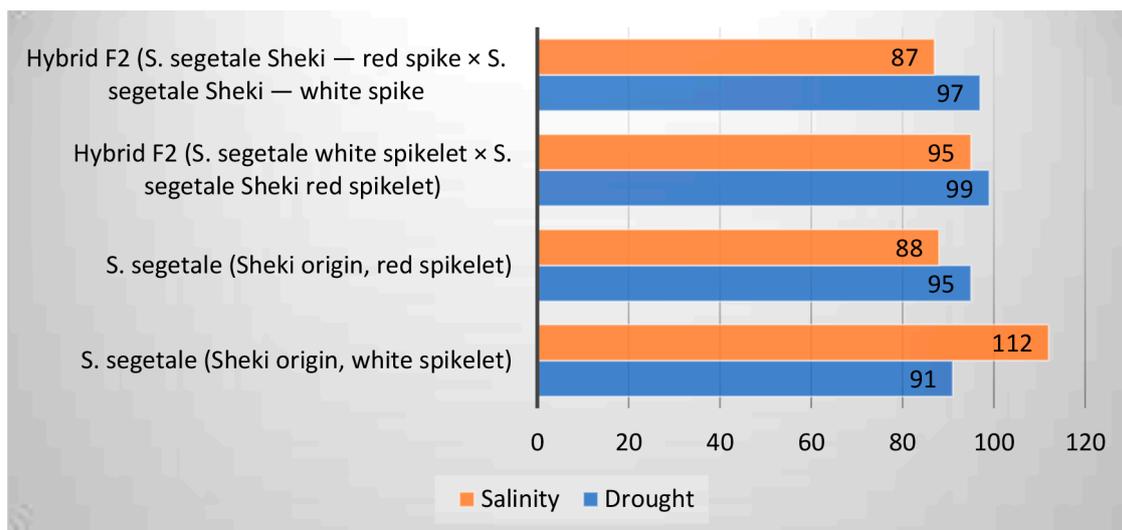


Fig. 1. Percentage of Depression Degree under Drought and Salinity Stress

Table 2

Productivity traits of *S. Segetale* parental forms of Sheki origin and their derived second-generation hybrids

Sample Name	Spike Length (cm)	Number of Spikelets per Spike (pc)	Number of Grains per Spike	1000 seeds weight (g)
S. segetale (Sheki origin, white spikelet)	17,9	37,89	70,0	38,7
S. segetale (Sheki origin, red grainlet)	19,1	39,2	77,8	45,2
Hybrid F2 (S. segetale white spikelet × S. segetale Sheki red grainlet)	19,0	52,4	83,8	40,1
Hybrid F2 (S. segetale red grainlet × S. segetale Sheki white spikelet)	18,1	48,8	83,8	39,3

During the flowering phase, water regime parameters and stress-induced changes in chlorophyll (a+b) and carotenoid content were evaluated in four *S. segetale* (Sheki) samples and their hybrids following 24 hours of exposure to stress.

In the second-generation hybrid of *S. segetale* (Sheki) white-spike × *S. segetale* (Sheki) red-spike, the content of chlorophyll (a+b) decreased by 1% under drought stress and by 5% under saline conditions. The chlorophyll (a+b) depression indices were 99% under drought and 95% under salinity stress, indicating that this hybrid exhibits tolerance to both drought and salinity. No significant changes were observed in the carotenoid content of the hybrids under these stress conditions.

The second studied hybrid, *S. segetale* (Sheki) red-spike × *S. segetale* (Sheki) white-spike, exhibited a decrease in chlorophyll (a+b) content of 3% under drought stress and 13% under saline conditions. Based on these results, the F2 hybrid (*S. segetale* Sheki red-spike × *S. segetale* Sheki white-spike) can be character-

ized as drought-tolerant and moderately tolerant to salinity. In terms of stress tolerance, this hybrid resembles its maternal parental, suggesting that the trait of stress resistance is predominantly inherited through the maternal lineage. Table 2 presents the productivity parameters of the parental and hybrid forms.

While the plant height in the parental forms measured 175 cm and 172 cm, the corresponding values in the hybrid forms were reduced to 155 cm and 157 cm, respectively (Fig. 2). Additionally, the hybrids exhibited distinct differences from the parental lines in terms of spike length, the number of spikelets per spike, and the weight of 1000 grains.

The spike length in both hybrids is comparable to that of the red-spiked parental form. The number of spikelets per spike in the hybrids exceeds that of both parental forms. Specifically, while the thousand-kernel weight in the parental forms was 38.7 g and 45.2 g, respectively, in the hybrid forms it ranged between 40.1 g and 39.3 g.

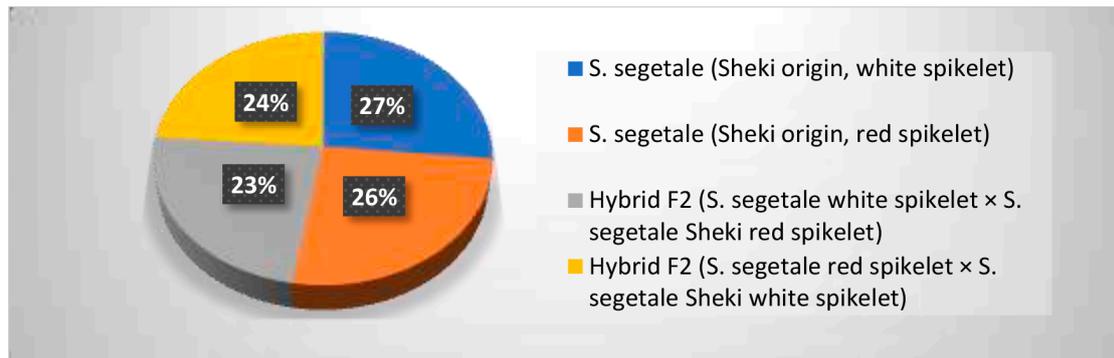


Fig. 2. Plant height in parental forms (cm)

Based on their productive traits—including plant height, number of spikelets per spike, and thousand-kernel weight—the hybrid forms do not significantly differ from the parental forms and can be considered more economically advantageous.

Conclusion

The conducted research showed that second-generation hybrids obtained from the crossing of *Secale segetale* parental forms of Sheki origin demonstrated comparatively superior resistance to abiotic stress factors—especially drought and salinity. The observed increase in photosynthetic pigments, particularly chlorophyll ($a+b$) and carotenoids, proved that these hybrids possess stronger adaptation and defense mechanisms. Compared to the parental forms, the hybrid forms also exhibited a higher water retention capacity, indicating their more effective maintenance of osmotic balance in leaf tissues.

It is noteworthy that the white-spike parental form showed high resistance to salt stress, while the red-spike form demonstrated more stable results against drought. The resulting F2 hybrids combined these traits, forming balanced resistance to both stress factors. This can be evaluated as an indicator of genetically superior dominant and codominant inheritance.

Agronomic traits—plant height, spike length, number of spikelets per spike, and thousand-kernel weight—also confirmed that the hybrids are promising genotypes for selection. Their relatively shorter stature compared to the parentals is characterized by a more favorable and compact morphological structure from an agricultural perspective. The high number of spikelets per spike and thousand-kernel weight are important for improving productivity.

The study results also showed that resistance traits, particularly the high activity transmission of green plastids to the progeny, are

mainly realized through the maternal line. This fact can be considered a significant genetic indicator for the proper selection of donor parentals in breeding programs. The dominant or codominant nature of resistance forms a basis for developing new stress-resistant rye genotypes in the future.

In conclusion, second-generation hybrids derived from *S. segetale* forms of Sheki origin can be regarded as highly promising material for selection in terms of both resistance and productivity. Their genetic and physiological advantages create opportunities for effective use in future research and breeding programs.

References

1. Naser Sabaghnia, Mohsen Janmohammadi. Genetic diversity in rye (*Secale cereale* L.) landraces based on agro-morphological traits under the semi-arid conditions of Iran // *Genetic Resources and Crop Evolution*. 2024. Vol. 72(5). P. 5127–5138. DOI: 10.1007/s10722-024-02188-9.
2. Udovenko G.V. Diagnosis of plant resistance to stress: Methodological guide. Leningrad, 1988. P. 60–61 (in Russian).
3. Nikolaj M. Vendelbo, Pernille Sarup, Jihad Orabi, Peter S Kristensen, Ahmed Jahoor. Genetic structure of a germplasm for hybrid breeding in rye (*Secale cereale* L.) // *PLOS ONE*. 2020. Oct.9. P. 37–43. DOI: 10.1371/journal.pone.0239541.
4. Rafieva G., Mejidova G. Studies of rye (*S. segetale*) (Zhuk) Roshev from different regions of Absheron // *Scientific Works of ANAS Institute of Genetic Resources*. 2021. Vol. X(2). P. 14–19. URL: https://genresjournal.az/Docs/elmi_eser_10_2.pdf (date of access: 15.05.2025).
5. Lauren J. Brzozowski, Elżbieta Szuleta, Timothy D. Phillips, David A. Van Sanford, Anthony J. Clark. Breeding cereal rye (*Secale cereale*) for quality traits // *Crop Science*. 2023. Vol. 63, Is. 4. P. 1964–1987. DOI: 10.1002/csc.2.21022.
6. Tiozon R.N.Jr., Sartagoda K.J.D., Serrano L.M.N., Fernie A.R., Sreenivasulu N. Metabolomics based inferences to unraveled phenolic compound diversity in cereals and its implications for human health // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 127. P. 14–25. DOI: 10.1016/j.tifs.2022.06.011
7. Majidova G.S., Garaybayova N.A., Shafizadeh S.I., Abdullayeva L.S., Rahimova O.H., Abisheva Kh.Sh., Hasanova S.G. Assessment of drought and salinity stresses on concentration of photosynthetic pigments and non-enzymic antioxidants of barley (*Hordeum* L.) genotypes // *European Journal of Natural History*. 2021. № 2. P. 8–11. URL: <https://world-science.ru/en/article/view?id=34158> (date of access: 15.05.2025).

UDC 613.2

PLANT-BASED PRODUCTS IN THERAPEUTIC AND PREVENTIVE NUTRITION

Shetty H.M.M., Simonova V.G.

Orel State University named after I.S Turgenev, Orel, e-mail: segeja36@mail.ru

With the increase in prevalence of major health concerns and never ending list of expensive treatment plans, a change as simple as implementing a healthier diet could come a long way. This review provides a comprehensive analysis of how plant based dietary patterns could significantly improve our lifestyle by mitigating the risks of T2DM, CVD and obesity. This will be done by focusing on the therapeutic and preventive benefits of implementing this type of diet. The article will also address the commonly associated concerns with a complete plant based diet such as quality of protein and sufficiency, iron & Vitamin B12 deficiencies. Plant – based diet are known to be abundant in Vitamins (Vitamin A, Vitamin C, folate, thiamin, riboflavin), Dietary fibers, Minerals (Potassium, Iron, Magnesium) and also are rich in antioxidants, phytochemicals and anti-inflammatory compounds. Vitamin C and dietary fibers could help treat obesity by regulating lipogenesis and inducing the feeling of satiety. The review concludes by putting forth data proving the significant benefits of this diet in reducing key inflammatory biomarkers such as CRP (C -Reactive Protein), reducing the risk of T2DM by regulating key metabolic reactions such as proteolysis, glucotoxicity, glycosylation, lipotoxicity, dyslipidemia & insulin resistance & also aids in establishing a better lipid profile.

Keywords: type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular diseases (CVD), obesity, plant-based diet, nutrition, butyrate, phytochemicals

Introduction

Diabetes, Cardiovascular diseases and Obesity are among the most common and widespread pathologies. Even though CVD and diabetes can be influenced by genetic predisposition, unhealthy diets can play a significant role in the progression & manifestation of these diseases. But it is important to note the interrelation between these pathologies, Obesity could lead to increased insulin resistance, dyslipidemia & inflammations, which leads to an increase in blood glucose levels damaging the blood vessels which in turn leads to manifestation of Diabetes and CVD. Hence focusing on ways to reduce inflammation, insulin resistance and other commonly observed symptoms serves as the key to providing the best possible treatment.

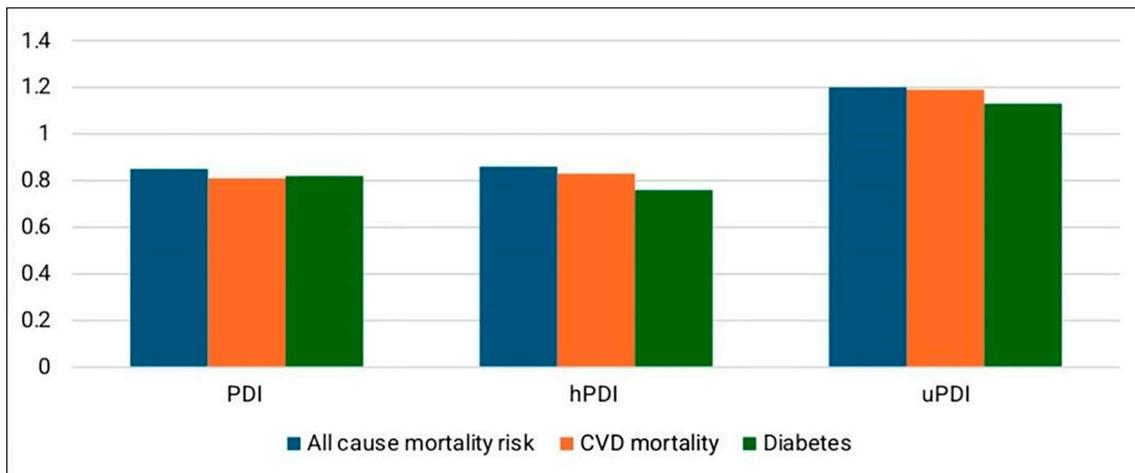
There are multiple different kinds and variations of plant-based diets. Vegan diet – Which focuses mainly on food derived from plants with complete exclusion of animal based products and dairy. Vegetarianism – This type of diet focuses mainly on plant based products but can also include dairy products. Mediterranean diet – Focuses mainly on plant-based foods such as seeds, vegetables, fruits, olive oil for a good source of healthy fats, it also allows minimal consumption of dairy, egg & fish. While these are the more widely known types of plant-based dietary patterns, there are other variants too with a specific goal in mind such as EAT-Lancet diet – focusing on

establishing a healthy diet and also ensuring sustainability for the planet, DASH (Diet Approach to Stop Hypertension) – Focusing on providing a dietary plan well suited for heart health and reducing blood pressure. Several dietary indexes are also commonly used in literatures to signify the health benefits of these dietary patterns such as – PDI (Plant Based Diet Index), hPDI (Healthy Plant-based Diet Index), uPDI (Unhealthy Plant based Diet Index).

In a study determining the risk off all case mortality & CVD in case of uPDI, hPDI & PDI, uPDI were associated with higher RR (>1) indicating a higher risk of all case mortality & CVD in comparison to PDI & uPDI [1]. The same results were observed in case of Diabetes [2].

Figure shows a graph indicating the relationship between PDI, hPDI & uPDI with respect to risk of mortality measured by HR (Hazard ratio) (HR & RR were used synonymously in the article of reference [1,2]. HR(RR) – >1 (indicates a higher risk), <1 (indicates a reduced risk).

This review will focus on the therapeutic benefits of adopting a plant based diet by focusing on plant based food derivatives such as butyrate and phytochemicals (flavonoids, phenolics and saponins). Followed by preventive benefits of plant based diet in case of Diabetes, Cardiovascular Diseases and Obesity.



The relationship between PDI, hPDI & uPDI with respect to risk of mortality measured by HR (Hazard ratio)

Purpose of the research. The objective of this research aims at providing a comprehensive overview on the health benefits of plant – based diets in optimizing health. This will be done by defining the therapeutic effects of plant based diet and Its role in preventing major health care risks including Type 2 Diabetes Mellitus and cardiovascular pathologies.

Materials and methods of research

This comprehensive overview includes data collected from recently published articles since 2025. The search included cross-sectional studies, longitudinal & systematic reviews to ensure robust data collection and these data were filtered for their relevancy to the core concept of this paper – plant based diet. The articles are filtered using advanced boolean operations – (“plant-based diet” OR vegan OR vegetarian OR “Mediterranean diet”) AND (“cardiovascular disease” OR “Type 2 Diabetes Mellitus”) AND (prevention OR risk OR impact). The articles are sourced from PubMed, Google Scholar & CORE.

Results of the research and discussions

Therapeutic effects of plant-based food consumption

Flavonoids, Saponins, and Phenolics: The Core of Plant-Based Diets

Plant-based dietary patterns are well know for their abundance in major micronutrients such as magnesium, potassium, iron, vitamin C, E and folate. Furthermore, there is another group of nutrients that have shown significant

health benefits – Phytochemicals. Flavonoids, Saponins and Phenolics are naturally occurring phytochemicals.

In a research paper on Mulberry leaf extract and its role in management of diabetes [3], Mulberry leaf is a rich source of bioactive flavonoids – It was observed that it regulates glucose-lipid metabolism and terminal amino-acid pathways, which plays a key role in the management of diabetes. Dietary flavonoids are found in herbs, chocolates, vegetables, fruits and plants. Diosmin [4] – A flavonoid shown to exhibit anti-diabetic properties, it does so by reducing the levels of HbA1c (glycosylated haemoglobin), it increases the amount of key enzymes regulating glycolysis – Hexokinases and glucose-6 phosphate dehydrogenases, Increasing activities of glutathione peroxidases – which has a key role in reduction of hydrogen peroxide hence reducing oxidative damage. Fisetin [4] is a flavonoid abundantly found in cucumber, onions, grape and apples shown to have anti-diabetic effects by inhibiting gluconeogenesis, glycogen breakdown and reduce the levels of glycosylated haemoglobin. Flavonoids such as Quercetin & Cyanidin [4] exhibit anti-oxidant properties by increasing levels of anti-oxidant enzymes and improving anti-oxidant status respectively. Chrysin [4] can reduce lipid peroxidation commonly observed due to increased ROS secretion during hyperglycemia.

Studies have shown usage of *Ericaceae* derived phenolic compounds [5] to have anti-diabetic properties. Plants from this family have been observed to contain wide variety of vitamins, sugars, pectin and also phenolic

compounds. Exclusive compounds such as grayanane diterpenes exhibit anti-inflammatory, analgesic and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activities [5]. Additionally they also exhibit potent alpha glucosidase inhibitory effect which aids in slowing down the digestion of carbohydrates hence reducing the instances of postprandial glucose spikes. *Gaultheria* and *Vaccinium vitis-idaea* are abundant in proanthocyanidins and catechins, Inhibit dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) which inhibits incretin hormones like GLP-1 [5]. This action improves insulin secretion and hence control glucose levels. Antioxidant properties from extracts of *Ericaceae* family are mainly due to its ability to scavenge excess ROS (Reactive Oxygen Species) and reduces inflammation.

Butyrate Production and its Therapeutic Effects

Plant-based diet are abundant in dietary fibers and the primary product of metabolism of fibers are Short-chain fatty acids (SCFAs), such as Butyrate. Butyrate has a crucial function in plaque stability and reducing inflammation. The precise mechanism by which it performs this function, is mainly through modulating G Protein coupled receptors (GPCR), peroxisome proliferator -activated receptors (PPARs) and histone deacetylases (HDACs) [6]. Butyrate is the preferred fuel for colon cells and are absorbed through MCT-1 (Monocarboxylate transporter 1) & SMCT1(Sodium Monocarboxylate Transporter 1) proteins into the endothelial cells. Here it not only serves as a source of energy but also exhibits a immune function. It is then absorbed into the systemic circulation through portal vein where it performs anti-inflammatory, anti-oxidant and glucose-lipid metabolism regulatory functions. The mechanism through which butyrate performs anti-oxidant function is through inhibition of HDACs, which exposes the DNA to be readily used by the cell. This also allows the NRF2 pathway to work more effectively and activate antioxidant genes against the ROS. Butyrates can also regulate PPAR (peroxisome proliferator -activated receptors) which are involved in metabolic regulation mainly through improving usage of insulin, fat storage and fat metabolism. Lower abundance of butyrate producing bacteria are often observed in hypertensive patients. Additionally in a clinical trial, Mean arterial pressure was observed to be significantly reduced in mice when butyric acid along with angiotensin 2 was given [6].

Plant-based Diet and its Regulation of Basic Metabolic Processes

PBD are often prescribed for a diabetic patient, mainly due to its low glycemic index. The reason for this lies behind its abundance in dietary fibres and resistant starch content. They help slow down carbohydrate absorption hence preventing postprandial glucose spikes. Additionally they also play a key role in lipid metabolism since they are good source of healthy unsaturated fats derived from nuts, seeds and oils. This helps to increase the levels of healthy cholesterol (HDL) and lower bad cholesterol (LDL) and triglycerides. Hence it also helps in reducing the levels atherosclerotic lipoproteins reducing inflammation and improve plaque stability. Plant-based diet also exhibit an anti-oxidative effect due to presence of phytochemicals and antioxidants. This helps in reducing the accumulation ROS (Reactive oxygen species) which could otherwise lead to lipid peroxidation. Higher adherence to plant-based diet could prevent chronic hyperglycemia, hence preventing the excessive accumulation AGEs (advanced glycation end-products) on the RBC membrane mainly due to increased glycosylation. The increased glycosylation results in the RBC cell membrane becoming more rigid preventing its normal functioning [7].

Plant based foods for preventive nutrition

The 10 studies included below in Table helps in establishing the relation between plant-based diet and its effects on obesity, weight management, cardiovascular pathologies and diabetes. This list includes systematic reviews, longitudinal reviews, cohort and cross-sectional studies, case studies and meta-analyses.

The main findings from this table indicates the possible benefits of plant-based diets in reducing the risk of T2DM, CVD and Obesity, and also helps in improving the gut microbiome. Additionally it aids in reducing inflammation and oxidative stress and improve endothelial function of blood vessels.

Plant Based Diet (PBD) and its interactions with the genetic components of cardiovascular diseases

Individuals who are genetically pre-disposed to cardiovascular diseases could benefit from switching towards a plant based diet. PBD could lower the classical biomarkers observed during cardiovascular diseases. Moreover it can reduce the risk factors associated with the gene CAV-1 & MC4R which are involved in fat distribution and energy balance.

Includes 10 articles based on Plant based diets and its role in preventive treatment

No	Articles	Type of Study	Year of Publication	Dietary Patterns	Main Findings
1	Plant-Based Diets and Their Role in Preventive Medicine: A Systematic Review of Evidence-Based Insights for Reducing Disease Risk	Systematic review	06/02/2025	Overall Plant-Based Diet (PDI) Healthy Plant-Based Diet (hPDI) Unhealthy Plant-Based Diet (uPDI)	The benefit of implementing plant based diet in reducing the risk of Type 2 Diabetes, cardiovascular diseases and maintaining gut health by promoting growth of gut microbiome. It also highlights the need for further long term research and inclusion of various cultural contexts [8].
2	Adherence to plant-based diets and long-term changes in cardiometabolic markers: a longitudinal analysis in a population-based cohort	Longitudinal review including individuals from netherlands free of diabetes and hypertension at the baseline respectively [9]	30/05/2025	Healthy Plant-Based Diet (hPDI)	Higher hPDI (healthy plant based diet index) was associated with lower SBP, DBP, fasting glucose, total :HDL cholesterol ratio and increased HDL over a varied period of time[9]. This demonstrate reduced levels of cardio-metabolic markers indicating significant reduction in occurrence of cardio-metabolic risk
3	Prospective association of the EAT-Lancet reference diet with body weight changes and incidence of overweight and obesity in a French cohort	The study included 51,711 adults who participated in French NutriNet-Santé cohort between 2009 and 2023 [10]. The relationship between EAT Lancet Diet Index and changes in body weight were determined.	17/06/2025	EAT-Lancet reference diet	EAT Lancet Diet promotes the consumptions of plant based food and reduction in consumption of processed and meat products. Within a cohort of 51,711 individuals, during follow up 5854 individuals became overweight and obese [4250(overweight) and 1604(Obese)]. Hence lower level of adherence to this diet was accompanied by higher risk of obesity [10].
4	Influence of a Vegan Diet on Child Health and Development: A Scoping Review	A systematic review included 27 articles which high relevancy, strictly adhering to vegan diet and excluding articles referring to OM (Omnivorous) and VG (vegetarian) diets.	24/05/2025	Vegan Based Diet	Vegan diet have lower total HDL and LDL cholesterol suggesting reduced risk of cardiovascular diseases. Well planned vegan diet has also proved to reduce the cases of obesity. It also suggests no significant negative impact on normal growth and development when planned well with adequate supplementation. Vegan diet are often associated with low intake of Vitamin B12, Vitamin D, iron, iodine and specific amino acids [11]. Hence adequate supplementation is necessary.
5	Editorial: Flavonoids, phenolics, and saponins in the diet for prevention and management of type 2 diabetes	A Review focusing on the benefits of plant based food in treating Type 2 Diabetes Mellitus. It includes articles published on foods rich in phytochemicals such as flavonoids, saponins [3,12] and their significance in treating Type 2 Diabetes mellitus.	09/06/2025		Plant based food derivatives including phytochemicals such as flavonoids and saponins have shown positive effects in regulation glucose-lipid metabolism and terminal amino acid pathways crucial for treating Type 2 Diabetes. Phytochemicals also help in improving the efficiency of therapeutic drugs.

continuation of the table

No	Articles	Type of Study	Year of Publication	Dietary Patterns	Main Findings
6	Interaction of genetic risk score (GRS) and Plant-Based diet on atherogenic factors and body fat distribution indices among women with overweight and obesity: a cross-sectional study	The cross sectional study involved 377 women from Tehran, Iran. The participants aged 18 – 48 with a BMI of 25–40 kg/m ² [13] with no history of conditions such as pregnancy, Type 2 Diabetes Mellitus, thyroid illness and kidney or liver diseases. Also women using supplements and weight loss programs were excluded. The study focused on determining the relation between PDI (plant based diet) and GRS (genetic risk score) through calculating atherogenic index of plasma (AIP).	08/07/2025	Plant-Based Diet Index (PDI) Healthy Plant-Based Diet Index (hPDI) Unhealthy Plant-Based Diet Index (uPDI)	The study demonstrates that plant based diet can significantly reduce influence of cardiovascular risk factors. The research also shows that PDI helps in lowering triglycerides and regulate HDL which is a major component of AIP (Atherogenic index of plasma). Other indexes such as VAT (Vascular adipose tissue) and LAP (Lipid Accumulation Product)(commonly associated with cardiovascular diseases) were shown to be reduced with implementation of PDI.
7	The impact of dietary patterns on gut microbiota for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review	This is a systematic review and meta-analysis aimed at further enhancing the understanding of plant based diet and its significance in reducing the risk of CVD (Cardiovascular Disease). 19 Studies were included comprising of data collected from population aged 18 or older with cardiovascular diseases or those at risk of developing them later on. Studies including the use of gut microbiome modulators such as prebiotics, probiotics or synbiotics were excluded.	28/01/2025	Plant-rich diets Restrictive diets Polyphenol-rich diets	Dysbiosis of gut microbiome could have a significant effect on the progression of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, heart failure and stroke [14]. A plant based diet was shown to increase the abundance of butyrate producing bacteria, including <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> and <i>Roseburia</i> , which are known for having a protective role against CVD. Furthermore Mediterranean diet consisting of resistant starch (RS) in abundance has been shown to aid in the proliferation of <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .
8	Influence of Vegetarian and Non-vegetarian Diets on hs-CRP Levels, Lipid Profiles, and Cardiovascular Health in Adults	This is a case – control study conducted in Maharashtra, India. 70 participants were included between the ages of 25 – 45, with an equal distribution of vegetarians and non-vegetarians. The study was conducted for seven years and at the end their hsCRP levels and Lipid profile were measured.	17/05/2025	Vegetarian Diet	C-reactive protein (hs-CRP) has been constantly associated with cardiovascular pathologies henceforth becoming an important biomarker of the disease. Vegetarian diet indicates lower hs-CRP levels when compared to a non-vegetarian diet. Decreased CRP levels have also been associated with increased intake of carotenoids, vitamin C and vegetables and fruits. Vegetarian diet can also improve lipid profile and reduce inflammations [15]

end of table

No	Articles	Type of Study	Year of Publication	Dietary Patterns	Main Findings
9	The Impact of Plant-Based Diets on Erythrocyte Function, Oxidative Stress, and Vascular Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus	This is a literature review focused on examining the benefits of plant based dietary patterns in preventing Type 2 Diabetes Mellitus and also diabetes associated atherosclerosis.	May 2025	Vegan Diet Lacto-ovo Vegetarian Diet Ovo-vegetarianism Pescatarian Diet Flexitarian Diet Semi-vegetarian) Diet Western Omnivore (SAD) Diet	Plant based diets plays a key role in reducing insulin resistance and vascular health by enhancing ability of RBC to modulate their shape, which is significantly impaired during Diabetes. In diabetes induced chronic hyperglycemia, accumulation of AGEs due to accelerated non-enzymatic glycosylation[7] in the membrane of the RBC leads to increased rigidity of the membrane – hence impairing its function. Opting for a plant based diet could reduce the risk of T2DM by regulating key metabolic reactions such as proteolysis, glucotoxicity, glycosylation, lipotoxicity, dyslipidemia & insulin resistance.
10	Plant-based and sustainable diet: A systematic review of its impact on obesity	This systematic review includes 7 articles selected after intensive screening for relevance.	29/01/2025	EAT-Lancet reference diet Unhealthy Plant-Based Diet Index (uPDI) Western Diet	RCT's indicated a Greater Mean BMI reduction in those following whole plant-based diet than those on a normal diet at 6 months [16]. In another clinical trial, Both Low Fat Plant based diet (LFPB) & Low- carbohydrate diet (LC) had no significant impact on lean mass. But LFPB diet showed significant fat mass reduction when compared to LC diet. In a Clinical trial including participants with overweight or obesity -those with Higher Adherence to PBD were associated with lower weight gain than those with Lower PBD Adherence. Additionally, Anti-inflammatory diets were associated with lower risk of obesity when compared to pro-inflammatory diet. "Western Diet" & "uPDI" were also shown to have a higher risk of obesity.

*Significance of Plant-based Diet
in Mitigating Cardiovascular Disease through Gut Microbiome Modulations
(The Gut-Heart Axis)*

Plant based diet and Mediterranean diets have shown promising effects in modulating the gut microbiome by providing a rich source of Resistance starch and Dietary fibers. These help in proliferation of butyrate producing *Faecalibacterium prausnitzii* & *Roseburia* species. Butyrate is crucial short chain fatty acid (SCFA), prominently produced by *Faecalibacterium prausnitzii*. Reduced production of butyrate and lower count of *Faecalibacterium prausnitzii* has been observed in Hypertensive patients. Butyrate plays an important role in enhancing the plaque stability and decreasing the adherence pro-inflammatory macrophages [14].

Roseburia associated butyrate production could also reduce the size of the plaque without impacting the cholesterol and triglyceride levels. Butyrate also plays a key role in reducing cholesterol levels by stimulating production of lipo-protein apoA-IV, hence facilitating reverse – cholesterol transport. Additionally *Roseburia* can also activate fatty acid oxidation and inhibit lipolysis, hence reducing the amount of lipid plasma levels.

Role of Plant based diet in reducing key inflammatory biomarkers

Inflammation have been associated with both the Type 2 Diabetes and Cardiovascular diseases making it a significant concern. CRP is normally produced by liver, but inflammatory diseases and trauma can also trigger an increase in CRP levels. Normally CRP levels remain constant since they are not influenced by the quantity of food or time of consumption. Diet prioritizing higher intake of Vitamin C, carotenoids, vegetables and fruits have been associated with lower levels of circulating hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein). However in another study [17] deducing the possible relationship between PBD, CRP levels and inflammation, reduced hs-CRP levels associated with reduced inflammation was shown to not be the only key benefit of PBD in having a higher health-related quality of life (HRQoL).

Reasons for prevalence of plant-based dietary patterns in treatment of diabetes

Evidence suggest PBD plays a crucial role in reducing inflammation, oxidative stress and metabolic dysfunctions, which are commonly

associated with chronic diseases such as diabetes. Additionally, higher adherence to a hPDI diet has been associated with improved insulin sensitivity and reduced instances of insulin resistance. Moreover its helps in stabilizing blood glucose levels, indicated by lower HbA1C levels. It is able to do so due to the high fiber content, which slows down glucose absorption hence preventing blood sugar spikes. These benefits are more commonly observed in plant based diets that follow a lower carbohydrate consumption. Risk of getting diabetes is reduced by up to 34% [8] in individuals following a well planned plant-based diet.

Role in obesity treatment

In addition to anti-inflammatory effects with respect to T2DM & CVD, Plant Based Diet has also shown promising results in combating obesity. A well optimized plant based diet consisting of whole foods when followed with strict adherence can significantly reduce fat mass and also prevent weight gain [18]. Participants with higher adherence to a uPDI (unhealthy Plant Based Diet) have shown to be at higher risk for abdominal obesity, about 16-24 % [16]. Nut consumption has been associated with Lower HbA1c (glycated haemoglobin indicating blood glucose levels), total cholesterol and LDL-c, Fruit have shown to lower the Total Cholesterol, LDL-c & Diastolic blood pressure [16]. Vegetables with higher dietary fibers have been shown to decrease Diastolic blood pressure, triglyceride levels and increase HDL-c levels. A higher hPDI has shown to significantly reduce risk of hypertension. Lower consumption of potassium, iron, vitamin C, folate, beta-carotene, and dietary fiber can disrupt the general mechanisms of Adiposity. It has been observed that – Vitamin C plays a role in reducing obesity by regulating lipogenesis. It works so by suppressing the genes involved in the lipogenesis and also by preventing the enlargement of visceral fat cells. Additionally, Dietary Folate deficiency can also increase leptin production & Lipid accumulation.

Dietary Fiber consumption have also shown to reduce instances of obesity, possibly due to increased satiety, effect on the gut microbiome and also gut hormones.

Conclusions

The benefits of plant-based diets in therapeutic and preventive treatment are promising. Higher adherence to a healthy plant-based diet with proper supplementation of all the essential vitamins, minerals and macronutrients can help treat and prevent Diabetes, CVD & Obe-

sity by reducing insulin resistance, LDL and Total cholesterol levels, Triglycerides, Hyperglycemia, HbA1c (glycated haemoglobin) levels, endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress.

Plant based diet have also been linked to better gut microbiome, which improves cardiovascular functioning by reducing inflammations, oxidative stress and increasing the amount of butyrate producing bacteria's. Hence establishing a crucial link between the gut microbiome and the heart – The Gut-Heart Axis.

However, further research could be beneficial to fully understand the underlying mechanism of these benefits and expand our understanding of plant based dietary intervention.

References

1. Mo Q., Wu J., Lu Y., Zhang X. Plant-based diets and total and cause-specific mortality: a meta-analysis of prospective studies // *Frontiers in Nutrition*. 2025. Vol. 12. DOI: 10.3389/fnut.2025.1518519.
2. Murciano A., Malavolti M., Fairweather-Tait S., Paduano S., Vinceti M., Filippini T. Plant-based diets and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis // *British Journal of Nutrition*. 2025. P. 1-53. DOI: 10.1017/S0007114525104157.
3. Yang L.L., Xiao N. Editorial: Flavonoids, phenolics, and saponins in the diet for prevention and management of type 2 diabetes // *Frontiers in Nutrition*. 2025. Vol. 12. DOI: 10.3389/fnut.2025.1611238.
4. Chandra Mohan S., Jain N., Sumathi S. Mechanisms of Action of Flavonoids in the Management of Diabetes mellitus // *J. Drug Delivery Ther*. 2021. Vol. 11. No. 5-S. P. 194-202. DOI: 10.22270/jddt.v11i5-s.5101.
5. Popescu M., Radivojevic K., Trasca D.M., Varut R.M., Enache I., Osman A. Natural Antidiabetic Agents: Insights into Ericaceae-Derived Phenolics and Their Role in Metabolic and Oxidative Modulation in Diabetes // *Pharmaceuticals (Basel)*. 202. Vol. 18. No. 5. P. 682. DOI: 10.3390/ph18050682.
6. Xu Q., Liu X., Wang Z., Li X., Jiang Q., Xu M. Recent advancements and comprehensive analyses of butyric acid in cardiovascular diseases // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 12. № 1608658. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1608658.
7. Craig W.G. The impact of plant-based diets on erythrocyte function, oxidative stress, and vascular inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Cal Poly Humboldt theses and projects, 2025. P. 2270. URL: <https://digitalcommons.humboldt.edu/etd/2270/> (date of access: 15.05.2025).
8. Almuntashiri S.A., Alsubaie F.F., Alotaybi M. Plant-Based Diets and Their Role in Preventive Medicine: A Systematic Review of Evidence-Based Insights for Reducing Disease Risk // *Cureus*. 2025. Vol. 17. No. 2. P. e78629. DOI: 10.7759/cureus.78629.
9. Voortman T., van der Schaft N., Mook-Kih S., et al. Adherence to Plant-based Diets and Long-term Changes in Cardiometabolic Markers: a Longitudinal Analysis in a Population-based Cohort // *American Journal of Clinical Nutrition*. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.05.012.
10. Berthy F., Toujgani H., Duquenne P., et al. Prospective association of the EAT-Lancet reference diet with body weight changes and incidence of overweight and obesity in a French cohort // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2025. Vol. 122. No. 2. P. 450-459. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.06.013.
11. Brits E., le Grange E. Influence of a Vegan Diet on Child Health and Development: A Scoping Review // *Nutrition Reviews*. 2025. DOI: 10.1093/nutrit/nuaf070.
12. Lv B, Liu S, Li Y, et al. Mulberry leaf ameliorate STZ induced diabetic rat by regulating hepatic glycometabolism and fatty acid β -oxidation // *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. DOI: 10.3389/fphar.2024.1428604.
13. Hajmir MM, Mirzababaei A, Abaj F, et al. Interaction of genetic risk score (GRS) and Plant-Based diet on atherogenic factors and body fat distribution indices among women with overweight and obesity: a cross-sectional study // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. No. 1. P. 24405. DOI: 10.1038/s41598-025-09726-0.
14. Yu J., Wu Y., Zhu Z., et al. The impact of dietary patterns on gut microbiota for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review // *Nutrition Journal*. 2025. Vol. 24. P. 17. DOI: 10.1186/s12937-024-01060-x.
15. Chakole S., Anjankar N., Anjankar A., et al. Influence of Vegetarian and Nonvegetarian Diets on hs-CRP Levels, Lipid Profiles, and Cardiovascular Health in Adults // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2025. Vol. 17. No. 1. P. S284-S286. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_470_25.
16. Mambrini S.P., Penzavecchia C., Menichetti F., et al. Plant-based and sustainable diet: A systematic review of its impact on obesity // *Obesity Reviews*. 2025. DOI: 10.1111/obr.13901.
17. Schorr K., Beekman M., Agayn V., de Vries J.H.M., de Groot L.C.P.G.M., Slagboom P.E. A healthful plant-based diet is associated with higher health-related quality of life among older adults independent of circulating CRP: a cross-sectional analysis from the Lifelines Cohort Study // *Journal of Nutritional Science*. 2025. Vol. 14. P. e54. DOI: 10.1017/jns.2025.10023.
18. Pietrusińska P., Dziewierz A., Sobiński A., et al. Plant-based diet – influence on general health // *Quality in Sport*. 2025. Vol. 41. P. 60086. DOI: 10.12775/QS.2025.41.60086.

СТАТЬЯ

УДК 616.8-092

**ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА НЕЙРОЭНЕРГОКАРТИРОВАНИЯ****Подвигина В.С., Аверина Е.И., Гребенникова И.В., Макеева А.В.***Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Воронеж, e-mail: podviginav@bk.ru*

Исследование метаболизма мозга при тревожно-депрессивных расстройствах актуально, так как эти нарушения психики становятся все более распространенными в современном обществе. Метаболические изменения, влияющие на настроение, могут служить важными маркерами при диагностике. Использование методов измерения постоянного потенциала при нейроэнергоскартировании представляет собой важный шаг вперед в нейропсихологии и клинической практике. Цель исследования: изучить особенности патогенеза расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием неинвазивного метода регистрации уровня постоянного потенциала. В исследовании приняли участие 61 человек (20 мужчин), первично посетившие Воронежский психоневрологический диспансер. Для определения исходного уровня психологической симптоматики применялись шкалы тревоги и депрессии Бека, для оценки энергообмена в головном мозге использовался метод нейроэнергоскартирования. Сформировано 2 группы: контрольная – 30 человек без расстройств психики, основная группа – 31 человек со смешанным тревожно-депрессивными расстройствами. При сравнении двух групп испытуемых установлено, что при невротических расстройствах происходит возрастание уровня постоянного потенциала мозга, что говорит о нахождении головного мозга в условиях окислительного стресса. Продолжительное воздействие окислительного стресса отрицательно сказывается на нейропластичности и способности к восстановлению нейронных сетей. Таким образом, повышение постоянного потенциала мозга при проведении нейроэнергоскартирования напрямую коррелирует с клиническими проявлениями неврозов и тревожных расстройств, что создает основы для создания новых подходов к терапии и профилактике.

Ключевые слова: тревога, депрессия, уровень постоянных потенциалов, энергообмен, патогенез**STUDYING THE PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROTIC DISORDERS
USING THE NEUROENERGY MAPPING METHOD****Podvignina V.S., Averina E.I., Grebennikova I.V., Makeeva A.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Voronezh, e-mail: podviginav@bk.ru*

Research into brain metabolism in anxiety-depressive disorders is relevant, as these mental disorders are becoming increasingly common in modern society. Metabolic changes that affect mood can serve as important diagnostic markers. The use of direct current potential measurements in neuroenergy mapping represents an important advance in neuropsychology and clinical practice. Objective: To study the pathogenesis of anxiety-depressive disorders using a noninvasive method for recording DCP levels. The study involved 61 individuals (20 men) visiting the Voronezh Psychoneurological Dispensary for the first time. The Beck Anxiety and Depression Inventory was used to determine baseline psychological symptoms, and neuroenergy mapping was used to assess energy metabolism in the brain. Two groups were formed: a control group of 30 individuals without mental disorders, and a study group of 31 individuals with mixed anxiety-depressive disorders. A comparison of the two groups of subjects revealed that neurotic disorders are associated with an increase in the level of the brain's constant potential, indicating oxidative stress. Prolonged exposure to oxidative stress negatively impacts neuroplasticity and the ability of neural networks to regenerate. Thus, an increase in the brain's constant potential during neuroenergy mapping directly correlates with the clinical manifestations of neuroses and anxiety disorders, paving the way for new approaches to treatment and prevention.

Keywords: anxiety, depression, level of constant potentials, energy exchange, pathogenesis**Введение**

В наше время одними из наиболее часто встречающихся невротических заболеваний являются тревожно-депрессивные расстройства (ТДР). В связи с увеличением распространенности и ухудшения качества жизни людей данные патологии требуют

более эффективного подхода к диагностике и лечению [1, с.1; 2, с.е551]. По оценкам, более 300 миллионов человек во всём мире (4,05% населения мира) страдают от тревожности [3, с.1], а около 280 миллионов (3,8% населения) – от депрессивных расстройств [4]. ВОЗ прогнозирует значительный рост

распространённости этих расстройств, причём к 2030 году депрессивные расстройства, по прогнозам, станут одним из самых распространённых видов расстройств [4].

Среди множества факторов, способствующих развитию тревожных и депрессивных состояний, выделяют как биологические, так и психологические аспекты. Биологические причины включают в себя генетическую предрасположенность, когда наследственные особенности могут повышать вероятность возникновения таких расстройств. Кроме того, важная роль отводится нарушению биохимических процессов в головном мозге, например, дисбалансу нейротрансмиттеров, таких как серотонин и дофамин, которые участвуют в регуляции настроения и эмоционального состояния. Ключевым фактором выступают и стрессовые ситуации, с которыми человек сталкивается в повседневной жизни – постоянное напряжение, хронический стресс и травмы могут значительно усугублять динамику развития тревожных и депрессивных расстройств.

Не менее значимым является влияние социальной среды: давление на работе, конфликты в межличностных отношениях, а также финансовые трудности создают дополнительные источники стресса, способствуя сохранению или усилению симптомов тревоги и депрессии. Взаимодействие этих факторов зачастую приводит к сложной картине, при которой биологические уязвимости сочетаются с неблагоприятными жизненными обстоятельствами, поддерживая устойчивость и прогрессирование психоэмоциональных нарушений. Понимание комплексности этих причин позволяет более эффективно разрабатывать стратегии профилактики и лечения данных состояний [1].

Метаболические изменения, а именно нарушения в обмене нейротрансмиттеров, влияющих на настроение, могут служить важными маркерами при диагностике данных состояний [5]. Для этого используют метод нейроэнергокартирования (НЭК), который позволяет изучать активность мозга и энергетические процессы, происходящие в нем, что помогает понять биохимические и физиологические основы ДСР [6]. НЭК оценивает интенсивность церебрального энергетического обмена благодаря анализу показателей уровня постоянного потенциала (УПП), связанных с кислотно-щелочным балансом тканей головного мозга. Под УПП понимают устойчивую разность потенциалов милливольтного диапазона, регистрируемую между мозгом (или экстрацеребральными структурами) и референтными

областями с помощью усилителей постоянного тока [5]. Такие потенциалы ряд авторов описывают как сверхмедленную электрическую активность или «омега-потенциалы» [5, 7]. Метод регистрации и анализа УПП головного мозга – НЭК разработан профессором В.Ф. Фокиным в Лаборатории нейрофизиологии Научного центра неврологии сначала советской, а затем российской Академии медицинских наук [7]. Метод НЭК мало известен за пределами России и, соответственно, не используется там в клинической практике [6, с.23].

Цель исследования – раскрыть особенности патогенеза ТДР с использованием неинвазивного метода регистрации УПП.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 61 человек, первично посещающий учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», из них 20 лиц мужского пола. Все испытуемые протестированы с помощью шкал для оценки уровня тревоги и депрессии по Беку (BeckDepressionInventory-II, BeckAnxietyInventory) [8]. Данные опросники разработаны на основе клинических наблюдений авторов, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и тревоги, а также наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Опросники включали в себя 21 вопрос и оценивались, как суммарное значение набранных баллов. Разбалловка для шкалы депрессии Бека: менее 9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10-18 – легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, может быть у соматических больных или невротический уровень; 19-29 – умеренная депрессия, критический уровень; 30-63 – явно выраженная депрессивная симптоматика. Разбалловка для шкалы тревоги Бека: 0-21 – низкая тревожность; 22-35 – средняя тревожность; 36 и выше – потенциально опасный уровень беспокойства и тревоги.

По результатам тестирования все участники поделены на две группы: контрольную группу составили 30 человек без расстройств психики, а основную группу – 31 человек со смешанным ТДР.

Критериями исключения являлись: перенесенные черепно-мозговые травмы, органические неврологические заболевания, зависимость от психо-активных веществ, острые и хронические респираторно-вирусные заболевания, органические дегенеративные заболевания, опухоли головного мозга.

Далее всем испытуемым измеряли уровень УПП с помощью сертифицированного и лицензированного прибора прибора «АМЕА». Данный прибор позволяет оценить энергообмен в головном мозге.

Участникам прикладывали два электрода к коже: синий датчик закреплялся на запястье с помощью манжеты, а красный датчик меняли местами на лбу, затылке, темени и обоих висках. После этого проводились измерения и результаты записывались для каждого положения. С помощью усилителей постоянного тока измерялся постоянный уровень потенциала в милливольтном диапазоне, который медленно менялся.

Собранные данные анализировались с целью выявления закономерностей в реакциях нервной системы на различные стимулы, фиксировали мельчайшие изменения в показаниях, пытались установить связь между местоположением сенсора и уровнем электрической активности мозга. Эталонными показателями УПП для каждого отведения являлись следующие значения: лобная область – 8,9; теменная область – 11,5; затылочная – 9,0; правая височная – 8,2; левая височная – 10,5.

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием стандартных методов вариационной статистики: расчет средних значений, стандартного отклонения, ошибки средних значений с использованием прикладных программ STATISTICA version 6.0 и Microsoft Excel 2011.

Результаты исследования и их обсуждение

По итогам анкетирования с помощью шкал Бека: в контрольной группе средний балл тревоги составлял 10 единиц, а средний балл депрессии – 7 единиц, что говорило об отсутствии психопатологической симптоматики. В основной группе 83% испытуемых имели высокий уровень тревожности и явно выраженную депрессивную симптоматику, 17% же обладали умеренными показателями тревоги и депрессии. Им было рекомендовано пройти лечение в условиях дневного стационара ВОКПНД.

Во время применения анализатора медленной электрической активности мозга получены следующие данные. В контрольной группе параметры варьировались в средних значениях, иногда с небольшими отклонениями, что является вариантом нормы. Средние значения УПП по лобному отведению составляли 8 ед., по теменному – 10,2 ед., по затылочному – 3.0 ед., по правой височной – 4.1 ед, по левой височной – 10.0 ед.

Это означает, что у этих людей не было признаков стресса или дефицита энергообмена, что способствовало лучшей концентрации, умственной активности и эмоциональной устойчивости. Благодаря нормальному уровню метаболизма в головном мозге, они могли эффективно реагировать на негативные воздействия и сохранять психологическое равновесие в сложных ситуациях. В основной группе УПП значительно повышен. Здесь средние значения УПП по лобному отведению составляли 83 ед., по теменному – 74.3 ед., по затылочному – 81.4 ед., по правой височной – 83.1 ед, по левой височной – 82.8 ед. Данные свидетельствовали о нахождении организма в условиях окислительного стресса и эмоционального напряжения. Это состояние может быть связано с увеличением потребления глюкозы мозгом, усилением кровотока и нарушением тормозного эффекта ГАМК [7].

Уровень постоянных потенциалов (УПП) служит важным индикатором, который позволяет оценить различия в энергетических затратах, связанных с работой головного мозга и всей нервной системы в целом. Этот показатель отражает текущее функциональное состояние организма, представляя объективные данные об активности нейрофизиологических механизмов, ответственных за поддержание нормального церебрального гомеостаза. При этом УПП играет ключевую роль в регуляции функциональной асимметрии между полушариями мозга, что имеет существенное значение для координации когнитивных и моторных процессов [9]. Главным образом на формирование УПП влияют потенциалы гематоэнцефалического барьера, который обеспечивает избирательный транспорт веществ между кровотоком и мозговой тканью, а также мембранные потенциалы, возникающие на поверхности нервных и глиальных клеток, что отражает их электрическую активность и состояние клеточного обмена.

Высокая интенсивность церебрального энергообмена – характерная особенность нервной ткани головного мозга [5]. Поскольку создание и поддержание разности концентраций ионов на мембранах требует затрат энергии на работу против диффузионного градиента, интегральное значение УПП позволяет оценить интенсивность церебральных энергозатрат. Это подтверждено рядом экспериментальных исследований, показавших, что его значение коррелирует с показателями энергетического обмена: коэффициентом катаболизма, содержанием АТФ, лактата, рН [7], интенсивностью реакций перекисного окисления липидов

в мозге [10], уровнем кортизола и активностью дыхательных ферментов [9].

Метод НЭК мало известен за пределами России и, соответственно, не используется там в клинической практике. Однако в нашей стране после проведенных исследований было выяснено, что показатели УПП, являясь интегральными метриками энергетического состояния мозга, отражают не только нейрофизиологические процессы при стационарных условиях, но и коррелируют с биохимическими и иммунологическими параметрами, которые характеризуют общее функциональное состояние адаптивных систем организма. Это даёт возможность применять анализ распределения УПП для решения различных задач, включая определение взаимосвязи между функциональной активностью организма и энергетическим метаболизмом мозга, а также для разработки практических методов [11].

Известно, что УПП отражает состояние кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера [5, 7]. В норме кислотность крови, оттекающей от мозга, определяется накоплением кислых продуктов обмена (молочной кислоты при гликолизе, угольной кислоты при кислородном окислении в цикле Кребса). Ацидотический сдвиг крови является одним из важных факторов увеличения концентрации водородных ионов и, как следствие, усиления локального мозгового кровотока. Тесная связь процессов метаболизма с концентрацией водородных ионов в оттекающей от мозга крови и потенциалом ГЭБ позволяет использовать УПП как показатель церебрального энергообмена. В норме повышение локального мозгового кровотока и потребления глюкозы сопровождается ростом УПП. В нормативном диапазоне показателей высокие значения УПП отражают повышение энергообмена, низкие – его снижение [7, 11]. При патологии описанные соотношения могут меняться. Повышение УПП может быть связано с нарастанием гликолиза вследствие снижения локального мозгового кровотока (например, при нарушениях мозгового кровообращения [7]. Либо церебральный ацидоз может быть вызван усилением катаболизма вследствие атрофических заболеваний мозга (болезни Альцгеймера, Паркинсона). Поэтому относительно простая трактовка УПП в норме требует дополнительного внимания при заболеваниях ГМ [5, с. 65]. На УПП способны влиять содержащиеся в межклеточном пространстве молекулы гиалуроновой кислоты, несущие отрицательные заряды, изменяя свое расположение и связывая ионы, заряженные положительно. Считают,

что работа против электрохимического градиента потенциалобразующих ионов требует энергозатрат для генерации мембранных потенциалов, вследствие этого параметры УПП связаны с церебральными энергозатратами и позволяют оценивать их интенсивность [11]. Таким образом, повышение УПП в любой области мозга отражает увеличение энергозатрат в этой области, тогда как его снижение свидетельствует о противоположной тенденции.

При невротических расстройствах происходит возрастание УПП, что говорит о нахождении головного мозга в условиях окислительного стресса. Этот феномен подчеркивает взаимосвязь между психическим состоянием индивида и биохимическими процессами, протекающими в его организме. Окислительный стресс, в свою очередь, может приводить к повреждению клеток нервной ткани, способствуя ухудшению когнитивных функций и эмоциональной стабильности [5, 7]. Вероятно, невротический конфликт переводит головной мозг человека на другой, более высокий уровень метаболизма. Уровень метаболизма, который, по-видимому, является одним из условий формирования «порочных кругов» при неврозах и, как следствие, аутокиназа или саморазвития патологий тревожно-депрессивного спектра [9].

Метод НЭК помогает не только в мониторинге состояния пациентов, но и открывают путь к более глубокому пониманию механизмов, лежащих в основе их психоэмоционального состояния. Современные исследования подтверждают, что колебания энергетического гомеостаза напрямую коррелируют с клиническими проявлениями неврозов и тревожных расстройств, что создает основы для создания новых подходов к терапии и профилактике [6, 5].

Заключение

Таким образом, в ходе исследования выяснилось, что повышение постоянного потенциала мозга при проведении нейроэнергокартирования напрямую коррелирует с клиническими проявлениями неврозов и тревожных расстройств. Это открытие подчеркивает важность глубокого понимания нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе этих расстройств. Использование современных методов нейровизуализации, таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ) и другие инновационные технологии, открывает новые горизонты в изучении активности различных областей мозга, связанных с тревогой и депрессией. Эти методы позволя-

ют исследователям получать более точные и подробные данные о том, как мозг реагирует на стресс, как формируются патологические состояния и какие области мозга вовлечены в эти процесс.

Понимание динамики постоянного потенциала может стать катализатором в разработке более эффективных методов лечения, направленных на восстановление и коррекцию нарушений в работе мозга. Это, в свою очередь, может привести к созданию персонализированных подходов к терапии, учитывающих индивидуальные особенности каждого пациента.

Например, знание о том, какие именно области мозга наиболее активны при тревожных расстройствах, позволит разработать целевые методы лечения, такие как нейромодуляция или стимуляция мозга, которые будут направлены на конкретные участки, ответственные за патологические изменения.

Изучение патогенеза тревожно-депрессивного расстройства может не только изменить существующие подходы к диагностике и лечению, но и значительно улучшить качество жизни людей, страдающих от тревожности и депрессии. Понимание причин и механизмов развития этих состояний поможет разработать более точные диагностические критерии, что позволит своевременно выявлять расстройства на ранних стадиях и начинать лечение до того, как симптомы станут тяжёлыми и устойчивыми. Кроме того, новые знания могут способствовать созданию профилактических программ, направленных на снижение риска развития тревожных и депрессивных расстройств у людей, находящихся в группе риска.

Исходя из этого, интеграция передовых технологий и глубокое понимание нейрофизиологии тревожности и депрессии могут стать ключом к революционным изменениям в области психического здоровья. Это не только даст надежду людям, страдающим от этих расстройств, но и создаст основу для более гуманного и эффективного подхода к лечению, направленного на восстановление полноценной жизни пациентов.

Список литературы

1. Savenkova V., Zorkina Y., Ochneva A., Zeltzer A., Ryabinina D., Tsurina A., Golubeva E., Goncharova A., Alekseenko I., Kostyuk G., Morozova A. Prevalence of Anxiety and Depressive Disorders in a Sample of Moscow Residents: Comparison of the GAD-7 and HADS Results with a Clinical Assessment // Consort

Psychiatr. 2024. Vol. 5. No. 4. P. 5-15. DOI: 10.17816/CP15487. URL: <https://consortium-psy.com/jour/article/view/15487/pdf> (дата обращения: 15.05.2025).

2. Deuschl G., Beghi E., Fazekas F., Varga T., Christoforidi K.A., Sipido E., Bassetti C.L., Vos T., Feigin V.L. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Public Health*. 2020. Vol. 5. No. 10. P. e551–e567. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30190-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30190-0/fulltext) (дата обращения: 15.05.2025).

3. Javaid S.F., Hashim I.J., Hashim M.J., Stip E., Samad M.A., Ahababi F.A. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations // *Middle East Current Psychiatry*. 2023. Vol. 30. P. 1-11. DOI: 10.1186/s43045-023-00315-3. URL: <https://meep.springeropen.com/articles/10.1186/s43045-023-00315-3> (дата обращения: 15.05.2025).

4. Всемирная организация здравоохранения. Депрессивное расстройство (депрессия). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2025. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression/> (дата обращения: 19.07.2025).

5. Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Мирошник Е.В., Трубаров Ф.С. Методы оценки энергетических процессов головного мозга (обзор литературы) // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2024. Т. 69. № 6. С. 64-70. DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-6-64-70. URL: https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2024/6/64-70.pdf (дата обращения: 19.07.2025).

6. Максимова А.А., Максимов А.А., Силина Ю.М., Ясашный А.А. Нейроэнергокартирование: новый инструмент диагностики патофизиологических изменений центральной нервной системы у детей с нарушениями развития // *Universum: медицина и фармакология*. 2021. № 1 (74). С. 18-31. URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/11142> (дата обращения: 19.07.2025).

7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с. ISBN 5-93751-019-4.

8. do Nascimento R.L.F., Fajardo-Bullon F., Santos E., Landeira-Fernandez J., Anunciação L. Psychometric properties and cross-cultural invariance of the beck depression inventory-ii and beck anxiety inventory among a representative sample of Spanish, Portuguese, and Brazilian Undergraduate Students // *Int J Environ Res Public Health*. 2023. No. 20(11). P. 6009. DOI: 10.3390/ijerph20116009. URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/11/6009> (дата обращения: 15.05.2025).

9. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Androsova L.V., Sekirina T.P., Koliaskina G.I., Gavrilova S.I., Selezneva N.D. The neuroimmune relationships during normal aging and in Alzheimer-type dementias // *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1996. No (4). P. 32-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8754077/> (дата обращения: 19.07.2025).

10. Ефимова М.В., Мухтарова Д.Р. Процедура анализа эмоциональной оценки индивидуального ответа при измерении кожно-гальванической реакции // *Теория языка и межкультурная коммуникация* // *Электронный научный журнал Курского государственного университета*. 2022. № 2 (45). С. 133–146. URL: https://api-mag.kursksu.ru/api/v1/get_pdf/4438/ (дата обращения: 19.07.2025).

11. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Большевидцева И.Л., Старцева Л.Ф. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (обзор) // *Экология человека*. 2015. № 10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-raspredeleniya-urovnya-postoyannogo-potentsiala-golovnogo-mozga-v-otsenke-funktsionalnogo-sostoyaniya-organizma-obzor/> (дата обращения: 19.07.2025).

УДК 618.3-06:616.151.511

ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Попова П.О., Гуляева И.Л.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: polly03va20@yandex.ru*

Во время беременности повышается активность свертывающей системы крови. При этом есть патологии, которые значительно увеличивают тенденцию к тромбообразованию- тромбофилии, как врожденная, так и приобретенная. Цель исследования-изучить некоторые генетические мутации, которые приводят к возникновению врожденных тромбофилий, рассмотреть механизм возникновения приобретенной тромбофилии, вызванной антифосфолипидным синдромом и обозначить влияние обеих групп тромбофилий на исходы беременности по отдельности и при их сочетании. Был проведен обзор в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). При выборе источников использовались следующие ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, мутация Лейден, мутация протромбина, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Были проанализированы медицинские статьи за последние 16 лет из таких баз данных, как «Pubmed», «E-library», «Cyberleninka». Всего в ходе анализа было указано 29 источников из 35 проанализированных. В ходе исследования были рассмотрены механизмы развития врожденной и приобретенной тромбофилий и патологии, которые они могут вызвать у беременных. В результате было получено, что тромбофилии вызывают такие осложнения беременности, как: привычное невынашивание беременности, выкидыши, задержка роста плода, плацентарная недостаточность, сочетание приобретенной и врожденной тромбофилий не ухудшает акушерский анамнез, по сравнению с пациентами только с приобретенной тромбофилией.

Ключевые слова: тромбофилия, мутация Лейден, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, мутация протромбина, антифосфолипидный синдром

CONGENITAL AND ACQUIRED THROMBOPHILIA IN PREGNANT WOMEN

Popova P.O., Gulyaeva I.L.

*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
Perm, e-mail: polly03va20@yandex.ru*

During pregnancy, the activity of the blood coagulation system increases. At the same time, there are pathologies that significantly increase the tendency to thrombosis- thrombophilia, both congenital and acquired. The purpose of our work is to study some genetic mutations that lead to congenital thrombophilia, to consider the mechanism of acquired thrombophilia caused by antiphospholipid syndrome, and to identify the effect of both groups of thrombophilia on pregnancy outcomes individually and when combined. The review was conducted in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The following keywords were used in the selection of sources: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation. Medical articles over the past 16 years were analyzed from databases such as Pubmed, E-library, and Cyberleninka. In total, 29 sources out of 35 analyzed were identified during the analysis. The study examined the mechanisms of the development of congenital and acquired thrombophilia and the pathologies they can cause in pregnant women. As a result, it was found that thrombophilia causes pregnancy complications such as: recurrent spontaneous abortion, miscarriage, fetal growth retardation, placental insufficiency, and a combination of acquired and congenital thrombophilia does not worsen obstetric history, compared with patients with acquired thrombophilia alone.

Keywords: thrombophilia, Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation, antiphospholipid syndrome

Введение

Тромбофилия – это склонность к тромбообразованию, обусловленная генетическими или приобретенными факторами. Отсюда выделяют две большие группы тромбофилий: врожденные и приобретенные. Тромбофилии могут влиять на исходы беременности и требуют своевременной диагностики.

Цель исследования: изучить некоторые генетические мутации, которые приводят к возникновению врожденных тромбофи-

лий, рассмотреть механизм возникновения приобретенной тромбофилии, вызванной антифосфолипидным синдромом и обозначить влияние обеих групп тромбофилий на исходы беременности по отдельности и при их сочетании.

Материалы и методы исследования

Был проведен обзор в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). При выборе источников исполь-

зовались следующие ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, мутация Лейден, мутация протромбина, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Были проанализированы медицинские статьи за последние 16 лет из таких баз данных, как «Pubmed», «E-library», «Cyberleninka». Всего в ходе анализа было указано 29 источников из 35 проанализированных. Выбранные статьи содержат актуальную информацию, основанную на доказательной и клинической базе.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время беременности происходит сдвиг равенства свертывающей и противосвертывающей систем в пользу первой, для того чтобы предупредить кровотечения начиная с имплантации и до самих родов. Постепенно увеличивается концентрация тканевого тромбопластина, фибриногена, проконвертина, антигемофильного глобулина А, фактора Кристмана, фактора Прауэра-Стюарта, фактора Хагемана. Большое значение в увеличении активности свертывающей системы крови имеет тканевой тромбопластин, его концентрация особенно повышается в миометрии, плаценте, что снижает риски появления отслойки плаценты [1].

Начиная с третьего месяца беременности повышается содержание фибриногена в плазме крови, который принимает участие в процессах имплантации и плацентации. При этом снижается концентрация протеина S на 55%, так как повышается концентрация комплемента C4b, который является связывающим белком. Протеин S является кофактором протеина C, он в свою очередь осуществляет инактивацию неферментных факторов свертывания, благодаря чему способствует выходу тканевого активатора плазминогена из стенки сосуда. Помимо этого, увеличивается концентрация ингибитора активатора плазминогена-1, который снижает активность тканевого активатора плазминогена. Соответственно при уменьшении концентрации протеина S и увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 замедляется переход плазминогена в плазмин и снижается активность противосвертывающей системы крови [2, 1].

Помимо физиологического повышения активности свертывающей системы крови во время беременности, возможны ее патологические изменения, вызванные тромбофилией. Выделяют две большие группы тромбофилий: врожденные и приобретенные.

Врожденные тромбофилии вызваны различными генетическими мутациями, основными из которых являются [3]: мутация Лейден G1691A, гомозиготная мутация протромбина G20210A, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Помимо этого, встречаются дефицит антипротромбина, дефицит протеина C, дефицит протеина S и другие [4].

Приобретенные тромбофилии могут возникнуть в результате приема лекарственных средств (глюкокортикоиды), повреждения стенки сосуда (катетеризация), заболеваний (болезни печени, системная красная волчанка, онкогематологические заболевания и др.). Однако основной причиной является антифосфолипидный синдром [5, 6, 4].

Наследственные тромбофилии

Мутация Лейдена наследуется по аутосомно-доминантному принципу. В результате мутации в гене фактора Лейдена в 1691 нуклеотиде происходит замена гуанина на аденин [7], в связи с чем в молекуле изменяется 506 аминокислота аргинин на глутамин (мутация Arg 506 Gln). Вариант молекулы с замещенной аминокислотой устойчив к расщеплению активированного протеина C [8].

Cernera G. и соавторы в своем исследовании оценивали частоту встречаемости девети протромботических генов у пациенток, в анамнезе которых были выкидыш и привычное невынашивание беременности. Авторы пришли к выводу, что мутация Лейден ассоциирована с повышенным риском развития привычного невынашивания беременности и, помимо этого, повторной неудачной имплантации при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [9].

Мутация протромбина также наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [10], гомозиготы с мутацией G20210A встречаются редко. Происходит замена гуанина на аденин в 20210 нуклеотиде в 3'-нетранслируемой области мРНК, что снижает ее гидролиз и эта мРНК накапливается, поэтому увеличивается синтез протромбина и его концентрация в плазме крови, сама структура белка не изменяется [11].

Borsi E. и соавторы, изучая влияние наследственной тромбофилии на неблагоприятные исходы беременности, установили, что гомозиготная мутация протромбина G20210A является одним из факторов риска множественных выкидышей [12]. С другой стороны, Basha A. и соавторы в своем исследовании не выявили связи между привычным невынашиванием беременности и гетерозиготной мутацией протромбина G20210A [13].

В норме МТНFR превращает 5,10-метилтетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, который является донором метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин. Мутация МТНFR обусловлена полиморфизмом в основном 677 нуклеотида, при котором происходит замена аминокислоты валин на аланин, при этом снижается активность фермента и соответственно повышается уровень гомоцистеина: гомозиготы имеют более высокие концентрации по сравнению с гетерозиготами [14, 15].

Huang L.L. и соавторы выяснили, что у женщин, гомозиготного типа по участку С677Т гена МТНFR, повышен риск возникновения спонтанных аборт, аномалий развития плода, артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета [16]. Dogan G. O., Sahin O. в своем исследовании обнаружили, что у женщин с невынашиванием беременности более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью [17].

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС)- системное аутоиммунное заболевание, вызванное антифосфолипидными антителами и характеризующееся рецидивирующими тромбозами, а у беременных женщин, помимо этого, акушерскими патологиями, такими как: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, антенатальная гибель плода и другие. В зависимости от проявлений АФС выделяют тромботический и акушерский АФС. Акушерский АФС является одной из основных причин привычного невынашивания беременности [18].

При акушерском АФС одной из мишеней является плацента. Маточно-плацентарная недостаточность развивается в результате нарушения поставки крови в межворсинчатое пространство при поражении спиральных артерий матки, при этом смерти плода предшествуют гипоксия плода, плацентарная дисфункция, задержка роста плода и другие. Помимо этого, АФС может влиять на имплантацию эмбриона и ранние этапы его развития [19].

Выделяют критериальные антифосфолипидные антитела [20]: антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 ($\beta 2$ -ГП-1), антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт, они используются для диагностики данного синдрома. Основными являются антитела к $\beta 2$ -ГП-1 [18].

Существует гипотеза «двух ударов», которая предполагает, что для развития АФС необходимо два события: постоянное присутствие антифосфолипидных антител, приводящее к тромбофилическому состо-

янию, и какое-либо стрессовое для организма воздействие, например травма, инфекция и другие. Изначально считалось, что антифосфолипидные антитела могут непосредственно взаимодействовать с анионами фосфолипидов, однако позже было выявлено, что антитела взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками, например $\beta 2$ -гликопротеин-1, которые в свою очередь прикрепляются к анионам фосфолипидов. После связывания антител, белков и фосфолипидов мембран происходит активация эндотелиальных клеток и увеличение экспрессии ими молекул адгезии, таких как селектин-Е, повышение активности прокоагулянтных механизмов [21].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 и антитела к нему

$\beta 2$ -гликопротеин-1 состоит из 5 доменов. Пятый домен заряжен положительно и связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами клетки, а первый содержит эпитоп GLY40-ARG43, который распознает антитела к $\beta 2$ -ГП-1 [19].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 может быть представлен тремя формами: первая – это циклическая/замкнутая, в которой первый и пятый домены связаны, соответственно эпитоп скрыт и реже связывается с анионами фосфолипидов. Вторая форма – открытая, J-форма, появляется после связывания с анионами фосфолипидов посредством 5 домена или в присутствии антител к $\beta 2$ -гликопротеину-1, соответственно эпитоп на 1 домене оказывается открытым и может связываться с антителами. Третья форма – промежуточная S-форма, она возникает, когда $\beta 2$ -гликопротеин-1 взаимодействует с липополисахаридами. С помощью электронной микроскопии было доказано, что $\beta 2$ -гликопротеин-1 в более 99% находится в замкнутой конформации [22].

Открытый $\beta 2$ -гликопротеин-1 обладает разным влиянием на систему гемостаза. Он ингибирует FXII-зависимую активацию фибринолиза, после связывания с тромбином защищает его от инактивации гепариновым кофактором II, ингибирует инактивацию активированного фактора V активированным белком C и другие [22].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 экспрессируется клетками трофобласта и децидуальными клетками материнской части плаценты. Соответственно, антитела к нему, отрицательно влияют на миграцию трофобласта [23].

De Laat B. и соавторы в своем исследовании изучали связь между наличием специфических антифосфолипидных антител к домену I $\beta 2$ -ГП-1 и клиническими проявлениями АФС: тромбозы/акушерские осложнения. У пациентов, с IgG к домену I процент встречаемости тромбозов и аку-

шерских осложнений был выше среди других пациентов с АФС [24].

Волчаночный антикоагулянт

Волчаночный антикоагулянт был найден у больных системной красной волчанкой, отсюда он и получил свое название [25]. Антикоагулянтом он назван, так как *in vitro* вызывает удлинение времени свертывания [26].

Волчаночный антикоагулянт – это смесь антифосфолипидных антител. Он препятствует взаимодействию фосфолипидов с кофакторами коагуляции [20]. В 40% случаев причиной повышения волчаночного коагулянта является системная красная волчанка, а в 20% – антифосфолипидный синдром. В патогенезе также лежит принцип взаимодействия антител с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран эндотелия и тромбоцитов посредством белка $\beta 2$ -ГП-1, участок которого является эпитопом для антител [25].

Антикардиолипидные антитела

Антикардиолипидные антитела имеют аналогичный принцип действия, как и волчаночный антикоагулянт и антитела к $\beta 2$ -ГП-1. Они воздействуют на кардиолипин с помощью $\beta 2$ -гликопротеина-1 [21].

Влияние критерияльных антител на исход беременности

Walter I.J. и соавторы в своем метаанализе подтвердили развитие акушерских осложнений у пациенток с наличием всех трех типов антител, описанных выше. Осложнения, закономерность развития которых была выявлена: преэклампсия и задержка развития плода. Помимо этого, у пациенток с волчаночным антикоагулянтом был выявлен повышенный риск преждевременных родов [27].

Аннексин V

Существуют некритерияльные антифосфолипидные антитела, появление которых также может влиять на систему гемостаза. Аннексин V – это кальцийзависимый белок из группы аннексинов, который является антикоагулянтом. Он способен связываться с анионами фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, тем самым образуя на поверхности мембран эндотелиальных клеток и ворсинах трофобласта защитный слой. Соответственно антитела к аннексину V нарушают эту защиту мембран и повышают риск тромбообразования. Акушерский АФС синдром обусловлен чувствительностью клеток трофобласта к антителам против аннексина V [20]. Guo X. и соавторы, изучая корреляцию между наличием антианнексиновых антител и акушерских осложнений, получили, что женщины с антителами к аннексину V имели более высокий

процент развития артериальной гипертензии, вызванной беременностью, или преждевременные роды [28].

Сочетание врожденной тромбофилии и акушерского АФС

Samacho Sáez B. и соавторы изучили влияние наследственной тромбофилии у пациенток с АФС на исходы беременности. Они пришли к выводу, что у пациенток с наследственной тромбофилией и АФС по сравнению с пациентками только с АФС не увеличивается тенденция к тромбообразованию во время беременности или в послеродовом периоде, а акушерский прогноз не ухудшается [29].

Заключение

Тромбофилии вызывают такие осложнения беременности, как: привычное невынашивание беременности, выкидыши, задержка роста плода, плацентарная недостаточность и другие. Сочетание антифосфолипидного синдрома и наследственной тромбофилии не вызывает ухудшение акушерского анамнеза по сравнению с пациентами только с антифосфолипидным синдромом.

Список литературы

1. Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С. Течение беременности и свертывающая система крови // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. Т. 3. № 4. URL: <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35328> (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187.
2. Павловская Ю.М., Воробьева Н.А. Фибриноген и фактор XIII при беременности // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibrinogen-i-faktor-xiii-pri-beremennosti/viewer> (дата обращения: 19.02.2025).
3. Spanoudaki M., Itziou A., Cheimaras A., Tsiripidis O., Risvas G., Tsitlakidou N., Balis V. Investigating the Matrix of Factor V Leiden (G1691A), Factor II Prothrombin (G2021A), MTHFR C677T and A1298G Polymorphisms in Greek Population: A Preliminary Study // Medical Sciences (Basel). 2024. Vol. 12. Is. 4. P. 61. DOI: 10.3390/medsci12040061.
4. Белоцерковцева Л.Д., Исаев Т.И., Коваленко Л.В. Наследственный тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4 (42). URL: <https://www.surgumed.ru/jour/article/view/258> (дата обращения: 19.02.2025). DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-66-73.
5. Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р. Этиология патогенез, принципы патогенетической терапии лейкозов // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5-3. URL: <https://science-pedagog.ru/ru/article/view?id=2192> (дата обращения: 20.02.2025).
6. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 156(8). URL: <https://www.nogr.org/jour/article/view/748> (дата обращения: 19.02.2025). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24.
7. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. 2011. № 6 (54). URL: <https://pmarchive.ru/geneticheskie-aspekty-gestoz/?ysclid=mazfzm81s3188595301> (дата обращения: 19.02.2025).

8. Yusuf M., Gupta A., Kumar A., Afreen S. Mechanism and pathophysiology of activated protein C-related factor V leiden in venous thrombosis // *Asian journal of transfusion science*. 2012. Vol. 6. Is. 1. P. 47-8. DOI: 10.4103/0973-6247.95053.
9. Certera G., Liguori R., Bruzzese D., Castaldo G., De Placido G., Conforti A., Amato F., Alviggi C., Comegna M. The relevance of prothrombotic genetic variants in women who experienced pregnancy loss or embryo implantation failure: A retrospective analysis of 1922 cases // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2024. Vol. 165. Is. 1. P. 148-154. DOI: 10.1002/ijgo.15282.
10. Elkattawy S., Alyacoub R., Singh K. S., Fichadiya H., Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review // *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2022. Vol. 10. DOI: 10.1177/23247096211058486.
11. Roman-Gonzalez A., Cardona H., Cardona-Maya W., Alvarez L., Castaneda S., Martinez J., Torres J. D., Tobon L., Bedoya G., Cadavid A. The first homozygous family for prothrombin G20210A polymorphism reported in Latin America // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasi*. 2009. Vol. 15. Is. 1. P. 113-116. DOI: 10.1177/1076029608325049.
12. Borsi E., Potre O., Ionita I., Samfireag M., Secosan C., Potre C. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024. Vol. 60. Is. 4. P. 521. DOI: 10.3390/medicina60040521.
13. Basha A., Alkhatib Y., Tashtoush T., Yousef M., Oweidi L., Alkhatib M., Al-Aqrabawi S., Jarrar Y., Awidi A. Recurrent Early Pregnancy Loss and Congenital Thrombophilia: A Prospective Study // *Journal of clinical medicine*. 2024. Vol. 13. Is. 22. P. 6871. DOI: 10.3390/jcm13226871.
14. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases // *European journal of medical genetics*. 2015. Vol. 58. Is. 1. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
15. Wang M., Zheng Q., You L., Wang H., Jia P., Liu X., Zeng C., Xu G. Quantification of multi-pathway metabolites related to folate metabolism and application in natural population with MTHFR C677T polymorphism // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2024. DOI: 10.1007/s00216-024-05688-w.
16. Huang L.L., Tong J.R., Huang Y., Wei Y.N., Chen H.F., Chen Y., Su J.Y., Deng L. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023. Vol. 27. Is. 1. P. 166-171. DOI: 10.26355/eurrev_202301_30868.
17. Dogan G.O., Sahin O. Exploring the association of hyperhomocysteinemia with early pregnancy losses: A retrospective case-control study in a tertiary clinic in Türkiye // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103. Is. 32. P. e39101. DOI: 10.1097/MD.00000000000039101.
18. Якубова Д.И., Маркова Е.В., Матвеева В.А., Тонян Л.А., Царькова М.А., Чобанян А.Г. Антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение при беременности, плацентарная недостаточность при антифосфолипидном синдроме: обзор литературы // *Пульс*. 2024. № 26(7). URL: https://drive.google.com/file/d/1ihUeaXfmv9HMzCHORIdXlnt4ykdMBiE/view?usp=drive_link (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-7-14-21.
19. Gris J.-C., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani N.M. Antiphospholipid syndrome and pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*. 2018. № 10. URL: <https://en.aig-journal.ru/articles/Antifosfolipidnyi-sindrom-i-bere-mennost.html> (дата обращения: 21.02.2025). DOI: 10.18565/aig.2018.10.5-11.
20. Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В., Гоциридзе К.Э., Бицадзе В.О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021. № 15(2). URL: https://www.gynecology.su/jour/article/view/973?locale=ru_RU (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223.
21. Patriarcheas V., Tsamos G., Vasdeki D., Kotteas E., Kollias A., Nikas D., Kaiafa G., Dimakakos E. Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review // *Journal of clinical medicine*. 2025. Vol. 14. Is. 3. P. 733. DOI: 10.3390/jcm14030733.
22. Arreola-Diaz R., Majluf-Cruz A., Sanchez-Torres L.E., Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from The Blood Coagulation System // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022. Vol. 28. DOI: 10.1177/10760296221088576.
23. Пашов А.И., Алавердян А.Э., Бундуки А.В., Рачковская В.В. Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему // *Сибирское медицинское обозрение*. 2024. № 1(145). URL: https://smr.krasgmu.ru/journal/2378_1_pashov.pdf (дата обращения: 21.02.2025). DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12.
24. de Laat B., Pengo V., Pabinger I., Musial J., Voskuyl A.E., Bultink I.E., Ruffatti A., Rozman B., Kveder T., de Moerloose P., Boehlen F., Rand J., Ulcova-Gallova Z., Mertens K., de Groot P.G. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009. Vol. 7. Is. 11. P. 1767-1773. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x.
25. Рожнецова Д.А. Волчаночный антикоагулянт при невынашивании беременности // *Международный студенческий научный вестник*. 2018. № 4-2. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18517> (дата обращения: 25.02.2025).
26. Шпилюк М.А., Белова К.В., Кречетова Л.В. Особенности определения волчаночного антикоагулянта на примере клинического случая // *Мать и дитя*. 2024. №3 (41). URL: <https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-opredeleniya-volchanochnogo-antikoagulyanta-na-primere-klinicheskogo-sluchaya.html?ysclid=mazgy0w09k537743620> (дата обращения: 21.02.2025).
27. Walter I.J., Klein Haneveld M.J., Lely A.T., Bloemenkamp K.W.M., Limper M., Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Autoimmunity reviews*. 2021. Vol. 20. Is. 10. P. 102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
28. Guo X., Xiang J., Zhang W., Zheng X., Dai Y., Cai Z. Association of Anti-Annexin A5 Antibody with Pregnancy Outcomes: A Cohort Study: Anti-annexin A5 antibody with pregnancy outcomes // *American journal of reproductive immunology*. 2024. Vol. 92. Is. 4. P. e13936. DOI: 10.1111/aji.13936.
29. Camacho Sáez B., Martínez-Taboada V.M., Merino A., Comins-Boo A., González-Mesones B., Del Barrio-Longarela S., Riancho-Zarrabeitia L., López-Hoyos M., Hernández J.L. Impact of Inherited Thrombophilia in Women with Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Study and Literature Review // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. Is. 6. P. 1174. DOI: 10.3390/biomedicines12061174.

УДК 616.126-002-022-092

ВЕДУЩИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

^{1,2}Сивакова Л.В., ¹Куклина А.Н., ^{1,2,3}Косарева П.В.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь;

³ГБУЗ ПК Детская клиническая больница имени Пичугина П.И., Пермь

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы значимую роль играет инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца, имеющее тенденцию к росту заболеваемости и смертности. У детей эта патология встречается реже, чем у взрослых, вместе с тем, для этой категории пациентов также типичны трудности диагностики и лечения, высокая смертность, особенно при врожденных пороках сердца, и трудность определения этиологического фактора. Целью настоящего исследования являлось изучение этиологии и отдельных аспектов патогенеза инфекционного эндокардита. Материал и методы: Проанализированы базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, E-library, в соответствии с рекомендациями PRISMA. Временной период поиска – с 2015 по 2025 год, всего было отобрано 25 статей, соответствующие критериям отбора, в обзоре использовано 18. Результаты. Этиология данного заболевания многогранна; чаще в роли этиологических факторов выступает грамположительная флора (стафилококки, стрептококки). В настоящее время полагают, что распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств, в частности, протезирование при пороках сердца, широкое использование внутрисосудистых катетеров. Чаще инфекционный эндокардит развивается на фоне недостаточности иммунной системы, сопутствующей хронической патологии. Неповрежденный эндотелий эндокарда, как правило, резистентен к бактериальной адгезии. Повреждению эндокарда способствуют нарушение внутрисердечной гемодинамики (например, при врожденных и приобретенных пороках сердца), воспалительные и дегенеративные процессы. Ведущим звеном патогенеза является бактериемия – наличие микроорганизмов в крови. Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда на фоне бактериемии приводят к активации системы гемостаза. Бактериемия также способствует активации внутрисосудистой врожденной иммунной системы, развивается тромбовоспаление. Заключение. В целом, инфекционный эндокардит – это тяжелое заболевание, которое может приводить к полиорганной недостаточности на фоне персистирующей бактериемии и нарушения системной гемодинамики.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, патогенез, бактериемия, система гемостаза

THE LEADING ASPECTS OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS ETIOPATHOGENESIS IN CHILDREN AND ADULTS

^{1,2}Sivakova L.V., ¹Kuklina A.N., ^{1,2,3}Kosareva P.V.

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

² Perm State National Research University, Perm;

³State Budgetary Healthcare Institution of the Perm Region,
Children's Clinical Hospital named after P.I. Pichugin, Perm

Among the cardiovascular diseases, infective endocarditis plays a significant role. It is an infectious and inflammatory disease of the endocardium, occurring mainly with damage to the heart valves, with a tendency to increase morbidity and mortality. In children, this pathology is less common than in adults, however, this category of patients is also characterized by difficulties in diagnosis and treatment, high mortality, especially in congenital heart defects, and difficulty in determining the etiological factor. The aim of this study was to study the etiology and individual aspects of the pathogenesis of infective endocarditis. Material and methods: The Scopus, Web of Science, PubMed, E-library databases were analyzed in accordance with the PRISMA recommendations. The search period was from 2015 to 2025, a total of 25 articles were selected that met the selection criteria, 18 were used in the review. Results. The etiology of this disease is multifaceted; more often, gram-positive flora (staphylococci, streptococci) act as etiologic factors. Currently, it is believed that the prevalence of the disease is largely due to the widespread use of surgical interventions, in particular, prosthetics for heart defects, and the widespread use of intravascular catheters. Most often, infective endocarditis develops against the background of immune system deficiency associated with chronic pathology. Intact endocardial endothelium is usually resistant to bacterial adhesion. Endocardial damage is facilitated by impaired intracardiac hemodynamics (for example, in congenital and acquired heart defects), inflammatory and degenerative processes. The leading link in pathogenesis is bacteremia – the presence of microorganisms in the blood. Damage to the endothelium of the heart valves and the parietal endocardium against the background of bacteremia leads to activation of the hemostasis system. Bacteremia also contributes to the activation of the intravascular innate immune system, thromboinflammation develops. Conclusion. In general, infective endocarditis is a severe disease that can lead to multiple organ failure against the background of persistent bacteremia and systemic hemodynamic disorders.

Keywords: infective endocarditis, pathogenesis, bacteremia, hemostasis system

Введение

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы значимую роль играет инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца; в патологический процесс также могут вовлекаться стенки предсердий и желудочков, дефекты перегородок или хорды. Тяжесть заболевания усугубляется развитием системного воспаления, вовлечением в процесс иммунной системы, прогрессирующей сердечной недостаточностью. Заболеваемость инфекционным эндокардитом не имеет тенденции к снижению. В последние десятилетия отмечается повышенный рост этой патологии; ежегодно в мире заболевают более 200 тысяч больных [1]. Уровень летальности также остается высоким.

В настоящее время полагают, что помимо ухудшений социально-бытовых условий жизни, распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств (протезирование при пороках сердца, аортокоронарном шунтировании, имплантации электрокардиостимулятора). Протезирование клапанов сердца используется при врожденных и приобретенных пороках; имплантации электрокардиостимулятора проводятся при различных видах аритмий, например, при атриовентрикулярной блокаде; аортокоронарное шунтирование применяется для улучшения кровотока, направленного к сердечной мышце. Все эти вмешательства являются жизненно-важными для пациентов, однако, в ряде случаев могут приводить к серьезному осложнению – инфекционному эндокардиту, причем данные риски увеличиваются с возрастом.

Большую роль играет сложность ранней диагностики этого заболевания, поскольку симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть многогранны вследствие сложного патогенеза этой патологии.

Инфекционный эндокардит у детей встречается реже, тем не менее, ему присущи те же трудности диагностики и лечения, в частности, вследствие того, что этиопатогенез заболевания остается не до конца изученным. В детском возрасте это заболевание может возникнуть на фоне врожденных пороков сердца; имеет значение также широкое использование внутрисосудистых катетеров. Диагностика инфекционного эндокардита у детей сложна по настоящее время, между тем, лечение антибиотиками следует начинать как можно раньше, с учетом вида возбудителя и факторов риска [2].

Цель исследования: изучить этиологические факторы и отдельные аспекты патогенеза инфекционного эндокардита у пациентов разного возраста.

Материалы и методы исследования

По данной теме проанализированы современные научные литературные источники, использовались базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, E-library, в соответствии с рекомендациями PRISMA. Временной период поиска – с 2015 по 2025 год. Исследования были проведены в три этапа: поиск публикаций по ключевым словам, исходя из цели исследования (инфекционный эндокардит, дети, взрослые, этиология, патогенез, механизмы формирования, диагностика). Процесс сбора данных осуществлялся вручную путем извлечения информации на основе контент-анализа, включающего такие данные, как тип статьи, название журнала, год публикации, тема, заголовок, методология и результаты исследования. Критерии включения, которыми руководствовались при подготовке этого систематического обзора литературы: язык публикаций – английский и русский; исследование направлено на изучение этиологии, патогенеза и диагностики инфекционного эндокардита; имеется полнотекстовый вариант в свободном доступе. Данные, полученные из публикаций, распределены по следующим категориям: год публикации, автор, метод исследования, изучаемые параметры и результаты исследования. Первоначальная выборка состояла из 116 научных статей, отобранных по заранее определенным ключевым словам. Затем статьи были отобраны по заголовку, аннотации и ключевым словам, в результате чего было отобрано только 67 публикаций. Из них 25 были признаны соответствующими критериям отбора после тщательного анализа. В настоящем обзоре использовано 18 статей.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиология заболевания. Этиология инфекционного эндокардита достаточно сложна. Основной причиной являются стафилококки и стрептококки. При этом доминирующим патогеном считается *Staphylococcus aureus*, а также *S. epidermidis* [3]. По данным других авторов [4], имеется тенденция к уменьшению частоты инфекционного эндокардита, вызванного стрептококками. Определенную роль в этиологии данного заболевания занимают также энтерококки, грамотрицательная флора (микроорганизмы группы

НАСЕК, *Enterobacteriaceae spp.*), пневмококки, грибы (*Candida spp. Aspergillus*).

В детском возрасте в этиологии инфекционного эндокардита превалирует грамположительная микрофлора, бактерии группы НАСЕК, множественная лекарственная устойчивость [5].

Наиболее вирулентными и устойчивыми являются виды *Staphylococcus*. Эпидермальный стафилококк является представителем нормальной микрофлоры кожных покровов, однако, в значительной степени ответственен за инфекции, связанные с инородными телами – имплантатами. Бактерии группы НАСЕК, как правило, слабовирулентные, вызывают в основном эндокардит; к ним относятся виды *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. Однако при инфекционном эндокардите с отрицательным результатом гемокультуры серологическое тестирование и титры IgG более эффективны для диагностики, в том числе, в педиатрической практике [6].

Предшествовать инфекционному эндокардиту могут инфекции верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы. Вероятны случаи данного заболевания и у пациентов с дисплазией соединительной ткани, имеющих пролапс митрального клапана, а также аномальное расположение хорд в левом желудочке. Врожденные и приобретенные пороки сердца играют значимую роль в развитии этой патологии. Еще раз важно подчеркнуть, что распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств, например, протезирование при пороках сердца, аортокоронарное шунтирование, имплантация электрокардиостимулятора.

Ведущим звеном патогенеза является бактериемия – наличие микроорганизмов в крови, что связано с вышеуказанными причинами (чаще у лиц пожилого возраста с недостаточностью иммунной системы, с сопутствующей хронической патологией). При проникновении микроорганизмов в кровь неинфекционный эндокардит трансформируется в инфекционный. При этом важная роль принадлежит снижению резистентности макроорганизма и способности возбудителя адгезироваться на эндокарде. В большей степени к адгезии склонны грамположительные бактерии, в меньшей степени – грамотрицательные. Однако, бактериемия имеет значение в развитии инфекционного эндокардита на фоне уже поврежденного эндокарда, поскольку неповрежденный эндотелий эндокарда резистентен

к бактериальной адгезии. Его повреждению способствуют нарушение внутрисердечной гемодинамики (это имеет место при врожденных и приобретенных пороках сердца), особенно это актуально для детского возраста [7]. Кроме этого, повреждению эндокарда способствуют воспалительные и дегенеративные процессы.

Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда приводит к активации системы гемостаза. Обнажается субэндотелий, богатый коллагеном. Активируются тромбоциты, усиливается их адгезия и агрегация. Активируется коагуляционный гемостаз – за счет выделения тканевого фактора. В крови увеличивается концентрация тромбина [8]. Кроме этого, активации системы гемостаза способствует и собственно бактериемия. Циркулируя в крови, бактерии распознаются рецепторами на поверхности эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов, что сопровождается высвобождением различных медиаторов, что вызывает активацию эндотелия [9]. Его активация способствует тому, что его поверхность приобретает прокоагулянтные свойства. Прокоагулянтная активность эндотелия обеспечивается продукцией тромбоксана A_2 (мощный агрегант и вазоконстриктор), эндотелина-1 (вазоконстриктор и агрегант). Фактор Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Выделяется тканевый фактор свертывания крови. Понижается синтез тканевого активатора плазминогена и возрастает выделение его ингибиторов. Прокоагулянтная активность эндотелия обеспечивается также продукцией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1) на фоне воспалительного процесса, которые активируют клетки эндотелия и тромбоциты. Количество тромбоцитов можно использовать в качестве фактора риска внутрибольничной смертности у детей с инфекционным эндокардитом [10].

Бактериемия способствует активации врожденного иммунитета. Вследствие этого на фоне разрушения микроорганизмов высвобождается генетический материал бактерий, в кровотоке начинают циркулировать свободные фрагменты клеточных стенок чужеродных агентов; но также разрушаются и клетки макроорганизма, что также приводит к высвобождению генетического материала [9]. Все это способствует активации внутреннего пути коагуляционного звена гемостаза. В целом активация внутрисосудистой врожденной иммунной системы приводит к тромбовоспалению [11].

В последующем на поверхности поврежденного участка эндокарда происходит

отложение фибрина. На участках поврежденного эндотелия образуются асептические вегетации, которые сформированы из фибрина и тромбоцитов. Бактериемия способствует инфицированию вегетаций, которые колонизируются микроорганизмами, что приводит к разрушению клапанов и возможному развитию эмболии. Инфицирование вегетаций во многом зависит от способности микроорганизмов к адгезии, важным препятствием на пути к которой является высокая скорость кровотока. Механизмы адгезии у разных видов микроорганизмов могут быть разными. Как уже было сказано, лидирующие позиции в этиологии инфекционного эндокардита занимает *Staphylococcus aureus*, который обладает высокой адгезивной способностью. В механизмах адгезии этого микроорганизма имеют значение экспрессия на своей поверхности фактора адгезии А, продукция фермента коагулаза, благодаря которому золотистый стафилококк вырабатывает фибрин [9]. Таким образом, с помощью фактора адгезии А, обеспечивается взаимодействие *Staphylococcus aureus* с тромбоцитами крови, что еще более способствует активации тромбоцитов. Факторы адгезии усиливают возможность колонизации ими вегетаций поврежденных клапанов. Благодаря фибрину, образуется так называемая «ловушка» форменных элементов крови, при этом за счет фибрина очаг инфекции ограничивается, что способствует недоступности микроорганизмов для фагоцитоза.

После инфицирования вегетаций они увеличиваются в размерах, индуцируется активный воспалительный процесс. В последующем это приводит к значительному повреждению клапанов, в них развиваются деструктивные изменения (возможны перфорации створок, отрыв створок клапана, разрывы хорд). В сущности, это приводит к формированию порока сердца, развивается клапанная недостаточность (функции клапана нарушаются), что приводит к регургитации крови.

Патологические процессы при инфекционном эндокардите могут происходить и на искусственных клапанах сердца. В этиологии протезного инфекционного эндокардита важное значение играет эпидермальный стафилококк, в качестве входных ворот для которого чаще всего выступают интраваскулярные катетеры [12]. В этих условиях вегетации формируются на структурах протеза, функция его нарушается, в результате чего протезный эндокардит может приводить к формированию фистулы – парапротезной регургитации, что сопровождается развитием внутрисосудистого гемолиза,

что также имеет значение в патогенезе этого заболевания. Полагают, что разрушение эритроцитов внутри сосуда происходит за счет того, что на мембрану эритроцитов действует высокий градиент давления в момент их проталкивания турбулентным потоком через парапротезное отверстие [13]. Также возможно формирование стеноза из-за образования большого количества тромботических масс.

Развитие инфекционного эндокардита может приводить к серьезным осложнениям. Длительная бактериемия способствует образованию метастатических инфекционных очагов разных органов, что приводит к поражению этих органов. Возможно формирование перивальвулярного абсцесса, в патологический процесс может вовлекаться проводящая система сердца с развитием тяжелых аритмий. Расстройства внутрисердечной гемодинамики способствуют недостаточности кровообращения. Определенную роль играют и тромбоэмболические осложнения. Особенно опасна эмболия инфицированными тромбами сосудов головного мозга. В целом, инфекционный эндокардит – это тяжелое заболевание, которое может приводить к полиорганной недостаточности на фоне персистирующей бактериемии и нарушения системной гемодинамики.

Лабораторные методы исследования крови выявляют увеличение скорости оседания эритроцитов, в ряде случаев анемию, лейкоцитоз (реже – лейкопению), высокие концентрации белков острой фазы (С-реактивный протеин), увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

В диагностике заболевания важное значение играет выявление возбудителя как причины инфекционного эндокардита. С этой целью проводят микробиологическое исследование крови. Однако, бактериемия при инфекционном эндокардите может отличаться транзиторным характером и невысокой концентрацией возбудителя в крови, что обуславливает высокую частоту этого заболевания с неустановленной этиологией [4]. Также проводятся определение иммуноглобулинов к антигенам возбудителей (иммуноферментный анализ), выявление нуклеиновых кислот патогена (полимеразная цепная реакция). К современным методам диагностики относится также матричная лазерная десорбционно/ионизационно времяпролетная масс-спектрометрия; с помощью данного метода проводится анализ рибосомальных белков, являющихся константными в пределах вида микроорганизма, что позволяет идентифицировать микроорганизмы с точностью до рода и вида [4].

Среди инструментальных методов диагностики большое значение имеет эхокардиографическое исследование, которое позволяет выявить вегетации на клапанах, перфорацию клапана или аневризмы, признаки недостаточности клапана, несостоятельность протеза клапана. Несмотря на то, что эхокардиография является методом выбора диагностики инфекционного эндокардита, следует учитывать, что чувствительность трансторакальной эхокардиографии в выявлении вегетаций составляет около 75%, абсцессов 50%; отрицательные результаты диагностики возможны на ранних стадиях заболевания [14]. В целом в диагностике инфекционного эндокардита используется комплексный клинико-лабораторно-инструментальный подход. При отрицательных результатах диагностики по данным эхокардиограммы по показаниям может применяться компьютерная томография. Важное значение в диагностике инфекционного эндокардита имеет гистологическое исследование, с помощью которого выявляют деструктивные и воспалительные изменения клапанов и подклапанных структур.

Заключение

Инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца. Патологические процессы могут происходить и на искусственных клапанах сердца. В этиологии инфекционного эндокардита наиболее значимыми возбудителями является грамположительная флора – стафилококки и стрептококки. Важными звеньями патогенеза этого заболевания являются бактериемия (как правило, на фоне уже поврежденного эндокарда); его повреждению предшествует нарушение внутрисердечной гемодинамики. Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда приводит к активации системы гемостаза. В последующем на поверхности поврежденного участка эндокарда образуются асептические вегетации, которые сформированы из фибрина и тромбоцитов. Бактериемия способствует инфицированию вегетаций, что в последующем приводит к разрушению клапанов. В диагностике инфекционного эндокардита используется комплексный подход, должны обязательно учитываться клинические и лабораторно-инструментальные критерии. Изучение патогенеза и совершенствование методов диагностики этого заболевания продолжается и в настоящее время.

Список литературы

- Беганская Л.А., Ройтман А.П., Бугров А.В., Долгов В.В., Морозов А.Г., Федорова Т.А. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 6(303). С. 11-19. EDN: YSLWTP.
- Vicent L., Luna R., Martínez-Sellés M. Pediatric Infective Endocarditis: A Literature Review // J Clin Med. 2022 Vol. 5. № 11. P. 3217. DOI: 10.3390/jcm11113217. PMID: 35683606; PMCID: PMC9181776.
- Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Теплова Ю.Е., Понасенко А.В. Сравнение бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2022. Т. 7. № 2. С. 91-98. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.2.10. EDN: NEFUYL.
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С., Балацкий А.В., Акимкин В.Г. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17. № 1. С. 153-164. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14. EDN: HWSSEY.
- Marín-Cruz I., Pedrero-Tomé R., Toral, B. Infective endocarditis in pediatric patients: a decade of insights from a leading Spanish heart surgery reference center // Eur J Pediatr. 2024. Vol. 183. P. 3905–3913. DOI: 10.1007/s00431-024-05606-3.
- Eleyan L., Khan A.A., Musollari G. Infective endocarditis in paediatric population // Eur J Pediatr. 2021. Vol. 180. P. 3089–3100. DOI: 10.1007/s00431-021-04062-7.
- Abramczyk U., Cześniewicz P., Kusa J. Infective Endocarditis in Children as an Increasing Clinical Problem – A Case Series // Children. 2024. Vol. 11. № 3. P. 371. DOI: 10.3390/children11030371.
- Wahab M.A., Khan A.U., Mercadante S., Cafarella I., Bertolino L., Durante-Mangoni E. Deciphering the Complex Relationships Between the Hemostasis System and Infective Endocarditis // Journal of Clinical Medicine. 2025. Vol. 14. № 11. P. 3965. DOI: 10.3390/jcm14113965.
- Анищенко М.О., Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Клименко А.А. Инфекционный эндокардит: современный взгляд на патогенез // PMЖ. 2023. № 10. С. 43-47. EDN: NRUWZ.
- Chien S-J., Tseng Y-J., Huang Y-H., Liu H-Y., Wu Y-H., Chang L-S., Yang Y-H., Lin Y-J. Evaluation of Infective Endocarditis in Children: A 19-Year Retrospective Study in Taiwan // Journal of Clinical Medicine. 2023. Vol. 12. № 6. P. 2298. DOI: 10.3390/jcm12062298.
- Ekdahl K.N., Teramura Y., Hamad O.A., Asif S., Duehrkop C., Fromell K., Hong J., Kozarcanin H., Magnusson P.U., Nilsson B., Gustafson E., Huber-Lang M., Garred P. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation // Immunological Reviews. 2016. Vol. 274. No. 1. P. 245-269. DOI: 10.1111/imr.12471. EDN: XTZGRT.
- Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Шишкевич А.Н., Горина Н.С., Тыренко В.В., Гордиенко А.В. Нозокомальный протезный инфекционный эндокардит: фокус на эпидермальный стафилококк // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9. № 3. С. 68-78. EDN: CWNPGW.
- Пискунов С.А., Семенова М.Р. Этиология возникновения парапротезных фистул и технологии эндоваскулярного закрытия парапротезных фистул митрального клапана. Обзор литературы // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2018. № 52-53. С. 67-84. EDN: JQTUDX.
- Глазун Л.О. Ультразвуковая диагностика инфекционного эндокардита // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2019. № 3(81). С. 49-56. DOI 10.33454/1728-1261-2019-3-49-56. EDN: NXJJRO.