

Оригинальная статья / Original article

УДК: 636.132.2-008+616.71:615.838

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-6-78-90>

## Эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии пациентов с артериальной гипертензией в разных коморбидных сочетаниях: рандомизированное проспективное исследование

Владимирский В.Е. \*, Владимирский Е.В., Хассабалла Рахма Ф.М.,  
 Каракулова Ю.В., Гуляева Н.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** В лечении сердечно-сосудистых заболеваний вызывает интерес применение сероводорода (H<sub>2</sub>S), который является универсальным газотрансмиттером и выполняет множество физиологических функций в организме.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии (СБПТ), проводимой на курорте «Ключи» (Пермский край), у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также ее сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС), предиабетом и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) с хронической ишемией мозга (ХИМ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** На курорте «Ключи» (Пермский край) проведено сравнительное рандомизированное проспективное исследование, в котором изучалась эффективность СБПТ у пациентов с АГ в разных коморбидных сочетаниях. Общими критериями включения было наличие АГ, возраст от 40 до 70 лет. В рамках данного исследования сформировано 4 направления — сравнение эффективности 14- и 21-дневной продолжительности СБПТ у пациентов с АГ, изучение эффективности СБПТ у пациентов с АГ и предиабетом, АГ и ИБС, а также АГ и ЦВБ с ХИМ и метаболическим синдромом (МС).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты исследования эффективности разной продолжительности СБПТ у больных АГ показали, что при проведении курса СБПТ в течение 14 дней гипотензивный эффект был менее существен, при этом среднесрочное наблюдение выявило, что гипотензивный эффект после 21-дневного курса СБПТ сохранился до 6 месяцев, а после 14-дневного курса — 3 месяца. У пациентов с АГ и предиабетом комплексная терапия, включающая 14 дней СБПТ, способствует уменьшению выраженности клинических проявлений, улучшению качества жизни; вызывает перераспределение жировых отложений, улучшение профиля артериального давления, податливости аорты, эндотелиального и нейрогенного контура регуляции кожного микротока; снижает концентрацию в сыворотке крови холестерина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), лептина, а также увеличивает сывороточную концентрацию трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1). При лечении пациентов с АГ и ИБС с помощью СБПТ установлено увеличение активности парасимпатического отдела нервной системы, липидкорректирующий эффект, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации и толерантности к нагрузкам. Результаты исследования больных АГ с ЦВБ и МС показали, что у пациентов, получивших курс СБПТ, наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций, что сопровождалось ростом концентрации в сыворотке крови мозгового трофического фактора (BDNF).

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Развивающиеся при СБПТ эффекты связаны с полимодальным действием молекулы H<sub>2</sub>S на основные сигнальные пути метаболизма и регуляторные механизмы гормонально-гуморальных систем организма, что приводит к оптимальной регуляции микро- и макрогемодинамики, благоприятному изменению липидного обмена, трофологического статуса и трофических факторов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СБПТ, проводимая на курорте «Ключи» (Пермский край), эффективна у пациентов с АГ, в том числе в различных коморбидных сочетаниях — АГ и предиабет, АГ и ИБС, ХИМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сульфидная бальнеопелоидотерапия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия мозга, предиабет, метаболический синдром.

**Для цитирования / For citation:** Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Хассабалла Рахма Ф.М., Каракулова Ю.В., Гуляева Н.И. Эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии пациентов с артериальной гипертензией в разных коморбидных сочетаниях: рандомизированное проспективное исследование. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(6):78-90. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-6-78-90> [Vladimirskiy V.E., Vladimirskiy E.V., Hassabala Rahma M.F., Karakulova Y.V., Gulyaeva N.I. Effectiveness of Sulfide Balneopeloidtherapy in Patients with Hypertension in Comorbid Combinations: Randomized Prospective Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(6):78-90. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-6-78-90> (In Russ.)]

\* **Для корреспонденции:** Владимирский Владимир Евгеньевич, E-mail: [vladimirskii\\_v@mail.ru](mailto:vladimirskii_v@mail.ru), [kaf.fakultter1@psma.ru](mailto:kaf.fakultter1@psma.ru)

Статья получена: 25.09.2023  
Статья принята к печати: 01.12.2023  
Статья опубликована: 15.12.2023

# Effectiveness of Sulfide Balneopeloidtherapy in Patients with Hypertension in Comorbid Combinations: Randomized Prospective Study

 Vladimir E. Vladimirovskiy\*,  Evgeniy V. Vladimirovskiy,  Fakhreldin M. Hassaballa Rahma,  Yulyia V. Karakulova,  Natalya I. Gulyaeva

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** In the treatment of cardiovascular diseases, the use of hydrogen sulfide, which is a universal gas transmitter and performs many physiological functions in the body, is of interest.

**AIM.** To evaluate the effectiveness of sulfide balneopeloid therapy (SBPT), carried out at the Klyuchi resort (Perm region), in patients with arterial hypertension (AH), as well as their combinations with coronary heart disease (CHD), prediabetes and cerebrovascular disease (CVD) with chronic ischemia brain (CHM).

**MATERIALS AND METHODS.** A comparative randomized prospective study was conducted at the Klyuchi resort (Perm region), which studied the effectiveness of SBPT in patients with hypertension in various comorbid combinations. General inclusion criteria were the presence of hypertension and age from 40 to 70 years.

**RESULTS.** The results of a study of the effectiveness of different durations of SBPT in patients with hypertension showed that when a course of SBPT was carried out for 14 days, the hypotensive effect was less significant, while mid-term observation revealed that the hypotensive effect after a 21-day course of SBPT persisted for up to 6 months, and after 14-day course — 3 months. In patients with hypertension and prediabetes, complex therapy, including 14 days of SBPT, helps reduce the severity of clinical manifestations and improve quality of life; causes redistribution of fat deposits, improvement of blood pressure profile, aortic compliance, endothelial and neurogenic circuit of skin microcurrent regulation; reduces the serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), leptin, and also increases the serum concentration of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1). When treating patients with hypertension and coronary artery disease using SBPT, an increase in the activity of the parasympathetic part of the nervous system, a lipid-correcting effect, improvement of endothelium-dependent vasodilation and exercise tolerance. The results of a study of patients with hypertension with CVD and MS showed that patients who received a course of SBPT had a significant improvement in cognitive functions.

**DISCUSSION.** The effects that develop during SBPT are associated with the polymodal effect of the H<sub>2</sub>S molecule on the main metabolic signaling pathways and regulatory mechanisms of the body's hormonal-humoral systems, which leads to optimal regulation of micro- and macrohemodynamics, favorable changes in lipid metabolism, trophological status and trophic factors.

**CONCLUSION.** SBPT, carried out at the Klyuchi resort (Perm Region), is effective in patients with hypertension, including various comorbid combinations — hypertension and prediabetes, hypertension and ischemic heart disease, CCI.

**KEYWORDS:** sulfide balneopeloidtherapy, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic cerebral ischemia, prediabetes, metabolic syndrome.

**For citation:** Vladimirovskiy V.E., Vladimirovskiy E.V., Hassaballa Rahma F.M., Karakulova Yu.V., Filtsgina T.N. Effectiveness of Sulfide Balneopeloidtherapy in Patients with Hypertension in Comorbid Combinations: Randomized Prospective Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(6):78-90. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-6-78-90> (In Russ.).

\* **For correspondence:** Vladimir E. Vladimirovskiy, E-mail: vladimirovskii\_v@mail.ru, kaf.fakultter1@psma.ru

**Received:** 25.09.2023

**Accepted:** 01.12.2023

**Published:** 15.12.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания до сих пор остаются одной из главных причин инвалидизации и смертности в развитых странах [1, 2]. Среди таких заболеваний особенно выделяются ассоциированные с атеросклерозом и артериальной гипертензией (АГ) — ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) с хронической ишемией мозга (ХИМ). Также важно отметить рост предиабета и других метаболических расстройств [3–8].

В лечении сердечно-сосудистых заболеваний широко применяются не только лекарственные методы, но и немедикаментозные подходы, включая бальнеотерапию на основе природных лечебных ресурсов [9–12].

Интерес вызывает применение сульфидных минеральных вод. В последние годы появляется больше информации о терапевтическом потенциале сероводорода (H<sub>2</sub>S), который является универсальным газотрансмиттером и выполняет множество физиологических функций в организме [13–17].

В предыдущем цикле работ на курорте «Ключи» Пермского края выполнено экспериментальное исследование на белых крысах, целью которого было изучение регенераторных эффектов сульфидной бальнеопелоидотерапии (СБПТ) с фокусом на миокард и жировую ткань. Было показано, что применение общих сульфидных ванн и комбинаций сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций способ-

ствует липолитическому эффекту в висцеральных жировых депо (сальнике) и сердце, а также стимулирует образование новых кровеносных сосудов, особенно в подэпикардальных слоях миокарда [18]. Это послужило предпосылкой для планирования клинического исследования, направленного на изучение динамики ростовых факторов и адипокинов, а также трофологического статуса у пациентов с АГ и предиабетом с ожирением.

Несмотря на большое количество теоретической информации о применении сульфидных ванн, все еще продолжается дискуссия об их эффективности при лечении АГ, а также при комбинации с ИБС, ХИМ и метаболического синдрома (МС) при различных схемах лечения [19, 20]. Поэтому мы провели данное клиническое исследование на курорте «Ключи» в Пермском крае, чтобы оценить эффективность комплексной сульфидной бальнеотерапии и иловых аппликаций у пациентов с указанными выше сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность сульфидной бальнеотерапии и иловых сульфидных аппликаций, проводимых на курорте «Ключи» в Суксунском районе Пермского края, у пациентов с АГ, а также ее сочетанием с ИБС, предиабетом, МС и ЦВБ с ХИМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели проведено сравнительное рандомизированное проспективное исследование. Общими критериями включения было наличие АГ, возраст от 40 до 65 лет; критериями не-включения — наличие онкологических заболеваний, сахарного диабета, любой декомпенсированной патологии внутренних органов, системных воспалительных заболеваний, острых сосудистых событий в течение предшествующего года. В рамках данного исследования сформировано 4 направления — сравнение эффективности 14- и 21-дневной продолжительности СБПТ у пациентов с АГ (1-е направление), изучение эффективности СБПТ у пациентов с АГ и предиабетом (2-е направление), АГ и ИБС (3-е направление), а также АГ и ЦВБ с ХИМ и МС (4-е направление). Все исследовательские группы формировались методом рандомизации. Объем выборки рассчитывался из необходимости достижения мощности исследования 95 %.

### Первое направление исследования

Посвящено обоснованию эффективности различных по продолжительности курсов СБПТ у пациентов с АГ на курорте «Ключи». В данном направлении исследования приняло участие 80 больных первой и второй стадиями АГ, соответствующими 1-й или 2-й степени. Участники исследования были разделены на две группы по 40 человек в каждой. В тестовых группах пациенты получали общие сероводородные ванны и аппликации иловой сульфидной грязи через день в сочетании с диетой № 10 и стандартной медикаментозной терапией. Длительность курса лечения в первой группе составляла 21 день, во второй группе — 14 дней. До и после лечения в обеих группах

были проведены следующие исследования: сбор жалоб, измерение антропометрических данных (индекс массы тела), суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) («КАРДИОТЕХНИКА-04-АД-3(М)»), запись ЭКГ в 12 отведениях, кардиоинтервалография, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца и дуплексное сканирование плечевой артерии с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (VIVID 7 (GE Medical System Ultrasound Service Engineering, Норвегия)), а также лабораторные исследования, включающие анализ липидного спектра крови и показателей гемостаза. Отдаленные результаты по домашнему контролю АД оценены через 3 и 6 месяцев.

### Второе направление исследования

Посвящено изучению эффективности СБПТ у больных АГ и предиабетом. Для решения данной задачи в исследование были включены 84 пациента с АГ и предиабетом. В дальнейшем с помощью таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: сравнения (42 пациента) и вмешательства (40 человек). Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартизированную медикаментозную терапию. Больные группы наблюдения дополнительно получали комплекс из 8 общих сульфидных ванн и 7 сеансов аппликаций иловых сульфидных грязей озера города Суксун в течение 14 дней. В начале и на 14–18-й дни бальнеологического лечения оценивали жалобы больных, данные анамнеза и физикального обследования (окружность талии [ОТ], индекс массы тела [ИМТ], измерение АД в кабинете, контроль АД 4 раза в течение суток). Проводилось анкетирование: оценивались качество жизни (опросник SF-36), клинические проявления, ассоциированные с АГ, а также показатели липидного спектра, уровень глюкозы в крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови исследовали содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1), лептина, С-пептида, инсулина. Всем пациентам проводился СМ АД. Изучались структурно-функциональные параметры ЭхоКГ, в том числе толщина эпикардальной жировой клетчатки (ТЭЖ), параметры гемодинамики (импедансометрический метод) с использованием аппаратного комплекса «Эскулап», СМ ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма, а также состояние микроциркуляции по данным термометрии высокого разрешения в ходе теплового теста («Микротест», НТЦ «ФМ Диагностика», Пермь, Россия). Через 3 месяца у пациентов обеих групп проведена оценка выраженности клинических проявлений, связанных с АГ, и качества жизни по шкале SF-36.

### Третье направление исследования

Сфокусировано на оценку эффективности комплексного лечения с включением СБПТ больных АГ в сочетании с ИБС. Для этого проведено исследование 170 больных АГ с ИБС, стенокардией напряжения первого и второго класса. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: первая группа больных получала базисную медикаментозную терапию в сочетании

с общими сероводородными ваннами (концентрация сероводорода 60 мг/л) и аппликациями сульфидных грязей (47 человек); вторая группа пациентов — базисная медикаментозная терапия, общие сероводородные ванны (концентрация сероводорода 120 мг/л) и аппликации сульфидных иловых грязей (47 человек); пациенты группы сравнения получали только стандартную медикаментозную терапию (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и антиагреганты) (88 человек). Продолжительность СБПТ составила 21 день. Всем пациентам было проведено: изучение жалоб (оценка жалоб проводилась на основании опросника «Качество жизни больного стенокардией»), анамнеза, физикальное обследование, кардиоинтервалография, дуплексное сканирование плечевой артерии с пробой реактивной гиперемией, ЭхоКГ, СМ ЭКГ, велоэргометрия, исследование липидного спектра крови и коагулограммы.

#### Четвертое направление исследования

Посвящено изучению эффективности 14-дневной СБПТ у пациентов с АГ и ЦВБ в сочетании с МС и ХИМ. В исследование включен 61 пациент (средний возраст 63,0 [56,0–69,0] года). Сформировано 3 группы: 1-я группа — 27 больных АГ с критериями ЦВБ, ХИМ и МС, получающих комплексную СБПТ; 2-я группа — 14 больных с тем же коморбидным сочетанием, без применения СБПТ; 3-я группа (группа сравнения) — 20 человек с АГ, сопоставимых по полу и возрасту, у которых нет признаков ЦВБ и жалоб на снижение памяти. Комплекс лечения включал применение чередующихся через день общих сульфидных ванн (№ 7) с концентрацией сероводорода 120 мг/л, длительностью 8–10 минут, температурой 36 °С и аппликацией иловой сульфидной грязи Суксунского пруда при температуре 38–42 °С (№ 7) на верхние конечности и воротниковую зону. Все пациенты, включенные в исследование, получали сопоставимое фармакологическое лечение. План наблюдения за пациентами предполагал неврологическое обследование с использованием серии лобных тестов, краткой шкалы изучения когнитивного статуса (Mini Mental State Examination), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Наличие АГ подтверждалось на основании данных СМ АД. В исследовании использовался ИФА для определения концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови. Исходно и в динамике в сыворотке крови определяли содержание цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) (наборы SEA 011Hu ELICA). Дизайн исследования предусматривал проведение клинико-инструментального лабораторного исследования в 2 этапа: первоначально (1–2 дня) и после курса СБПТ (13–14 дней).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования эффективности разной продолжительности СБПТ у больных АГ показали, что гипотензивный лечебный эффект был обнаружен во всех исследовательских группах. Путем определения относительной величины —  $\Delta$  изменений (отношение разности между величиной АД до и после ле-

чения к исходному значению) — был выполнен сравнительный анализ динамики АД в исследовательских группах. Результаты показали, что в первой исследовательской группе зарегистрировано более значимое уменьшение систолического АД (САД). При проведении курса СБПТ в течение 14 дней гипотензивный эффект был менее существенным, снижение САД было меньше, чем в группе с 21-дневной СБПТ в 2,3 раза, а диастолического АД (ДАД) — в 1,2 раза.

Данные ЭхоКГ продемонстрировали, что в первой группе обнаружено увеличение фракции выброса ( $с 53,9 \pm 1,17$  до  $56,1 \pm 1,03$ ,  $p = 0,01$ ) и соотношения Е/А ( $с 0,93 \pm 0,07$  до  $1,09 \pm 0,06$ ,  $p = 0,03$ ), что свидетельствует об улучшении диастолической и систолической функций левого желудочка. В группе больных, получивших укороченный курс СБПТ, гемодинамический эффект был зависим от типа кровотока. Так, при эукинетическом типе кровообращения зарегистрировано некоторое увеличение сердечного индекса и снижение общего периферического сопротивления сосудов ( $с 215,11$  до  $165,13$  МПа · с/м<sup>3</sup>,  $p = 0,04$ ). Однако при гиперкинетическом типе кровообращения значимых изменений в этих показателях не наблюдалось.

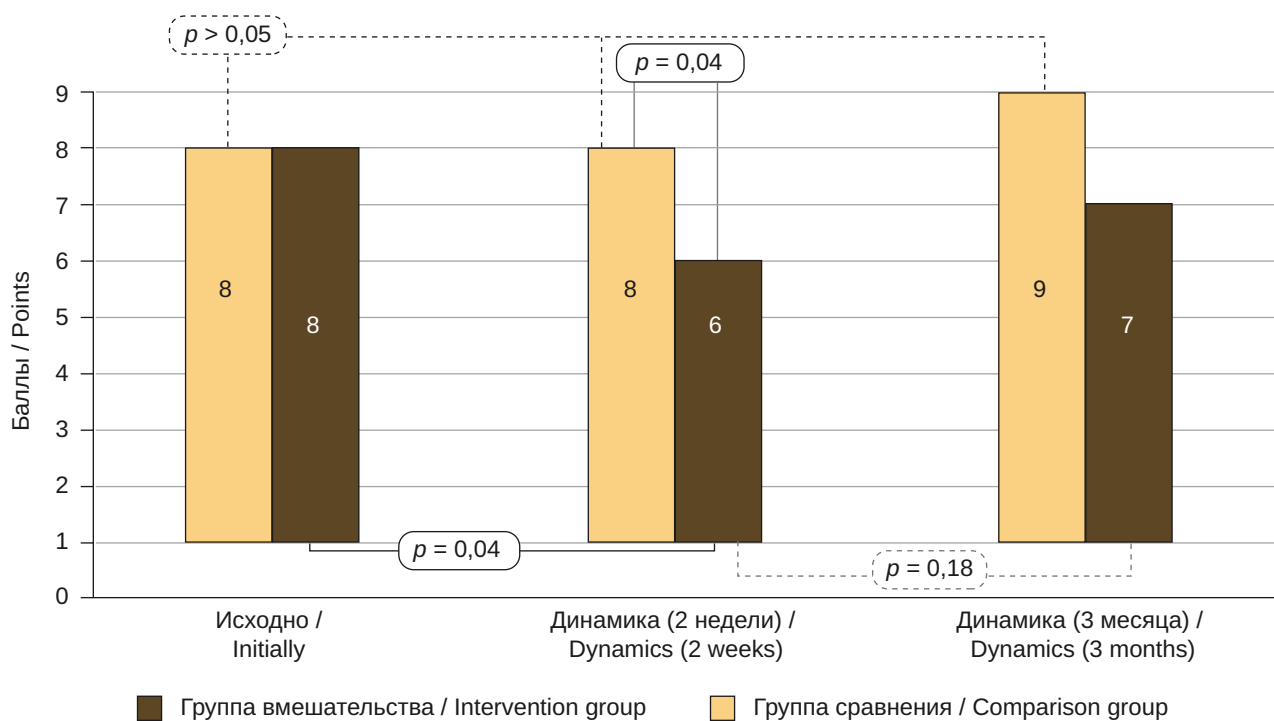
Исследование эндотелиальной функции показало ее улучшение после курса лечения как в первой, так и во второй группе. Однако наиболее существенное улучшение было зафиксировано в первой исследовательской группе. У пациентов, получивших 21-дневный курс СБПТ, диаметр плечевой артерии увеличился на  $8,32 \pm 0,25$  % после лечения. В группе с укороченным курсом СБПТ до 14 дней увеличение диаметра плечевой артерии составило  $4,0 \pm 0,6$  % после лечения (различия достоверны,  $p = 0,03$ ).

Установлено, что одним из механизмов гипотензивного эффекта СБПТ является вегетокорректирующий эффект. В обеих исследовательских группах зарегистрировано нарастание влияний парасимпатической нервной системы.

Анализ динамики показателей липидного спектра крови показал снижение общего холестерина (ОХ)  $с 6,4 \pm 0,22$  до  $5,7 \pm 0,59$  ммоль/л,  $p = 0,04$  и липопротеинов низкой плотности ( $с 5,1 \pm 0,2$  до  $4,9 \pm 0,25$  ммоль/л,  $p = 0,02$ ) только в первой исследовательской группе.

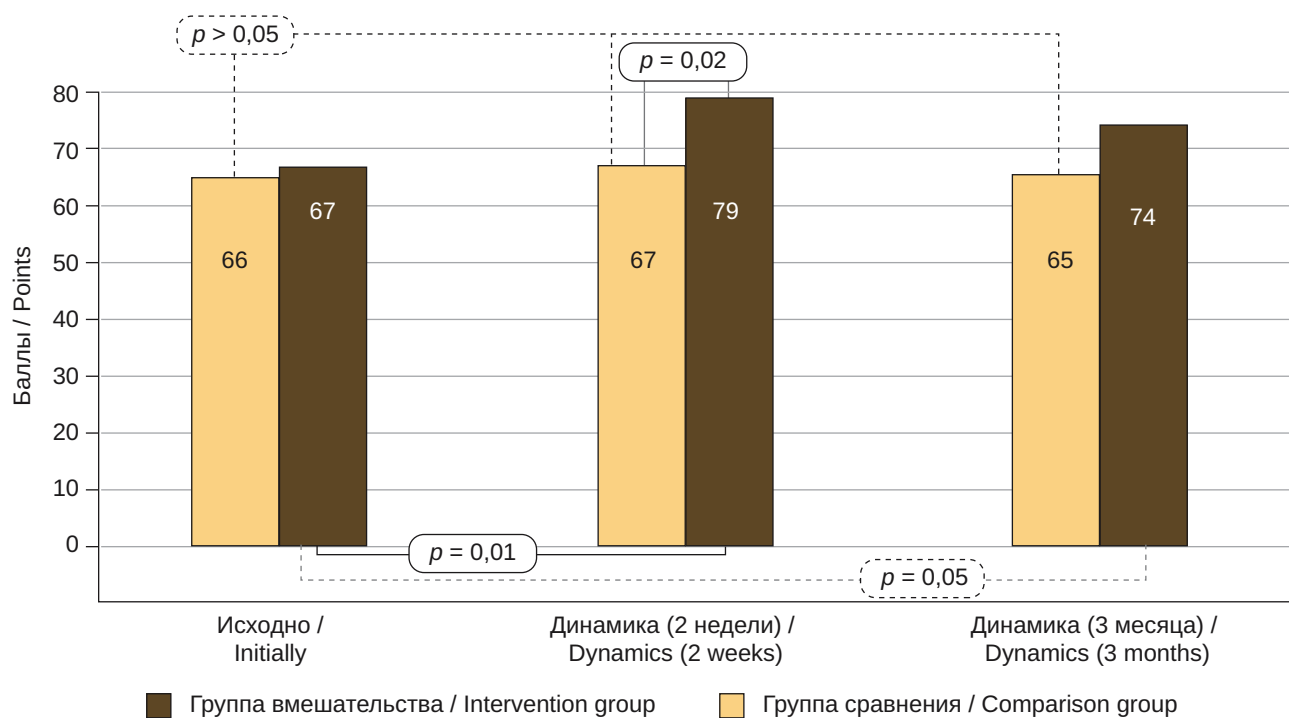
Среднесрочное наблюдение показало, что гипотензивный эффект после 21-дневного курса СБПТ сохранялся до 6 месяцев, а после 14-дневного курса — 3 месяца.

Во втором направлении исследования показано, что комплексное лечение больных АГ и предиабетом с включением общих сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций на зоны жировых депо способствует улучшению клинического статуса (уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений АГ на 25 % через 2 недели и на 13 % через 3 месяца, рис. 1), качества жизни (прирост интегрального показателя на 18 % через 2 недели, на 10 % через 3 месяца, рис. 2) и профиля АД на основании данных СМ (индекса времени гипертензии САД днем (уменьшение на 52 %) и ночью (уменьшение на 72 %), ДАД ночью (уменьшение на 41 %) и среднего ДАД ночью (уменьшение на 7 %, рис. 3).



**Рис. 1.** Динамика балльной оценки клинических проявлений, связанных с АГ пациентов группы вмешательства и группы сравнения

**Fig. 1.** Dynamics of scoring of clinical manifestations associated with hypertension in patients of the intervention and comparison groups



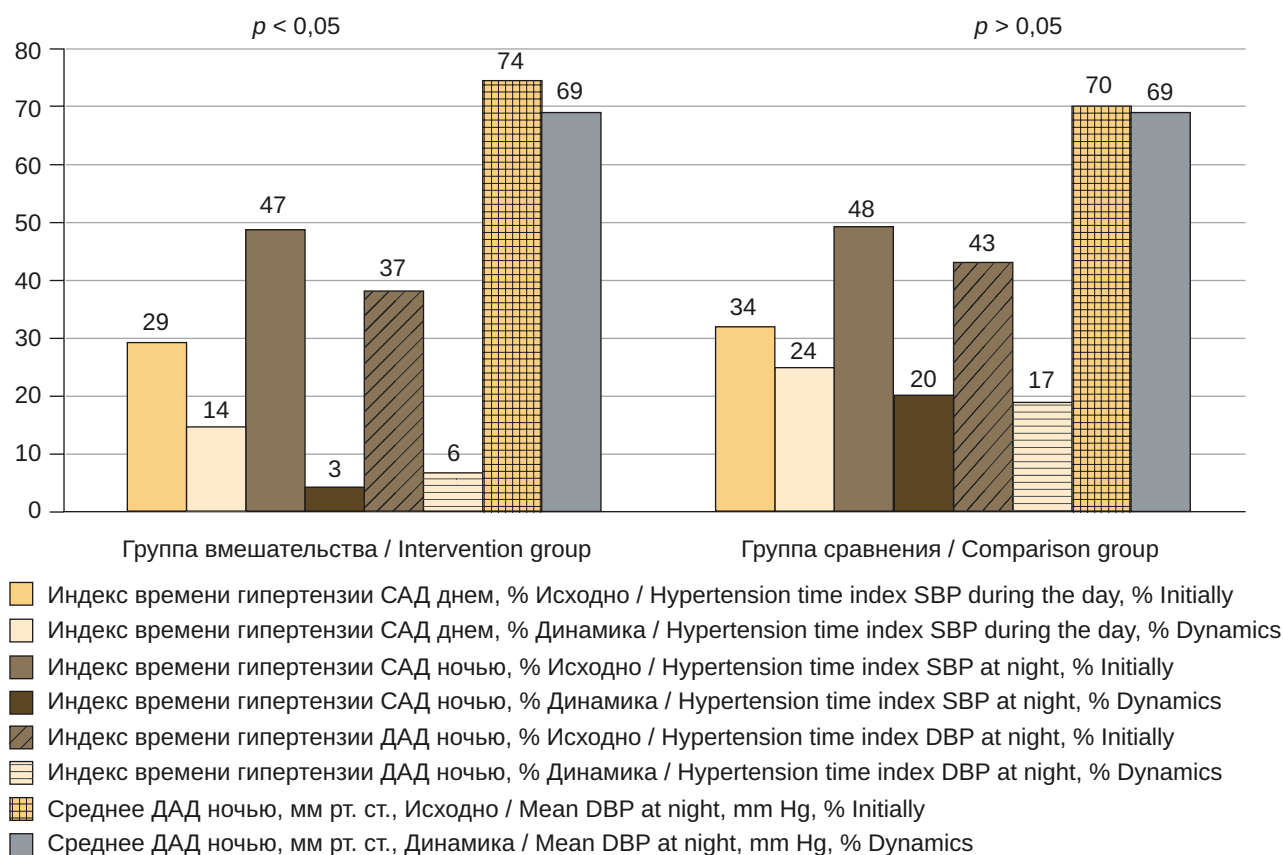
**Рис. 2.** Динамика балльной оценки качества жизни больных АГ и предиабетом группы вмешательства и группы сравнения

**Fig. 2.** Dynamics of scoring the quality of life of patients with AH and prediabetes in the intervention and comparison groups

Были проанализированы параметры динамики изменения трофологического статуса на основании оценки веса, ИМТ, ОТ и ТЭЖ (табл. 1).

Результаты исследования позволяют говорить о перераспределении жировых отложений на фоне комплексной терапии с включением СБПТ. В динамике вмешательства статистически значимых различий

по весу и ИМТ получено не было, однако наблюдалось достоверное снижение ОТ (на 2 %) и ТЭЖ (на 9 %). При сравнении группы вмешательства и группы сравнения выявлено достоверно меньшее значение ОХ после бальнеологического лечения (исходные значения концентрации ОХ в сыворотке крови в группах сравнения и вмешательства составляли 5,2 (4,9; 5,8) и 4,9 (4,3; 5,5)



**Рис. 3.** Динамика показателей САД в ходе бальнеологического лечения пациентов с АГ и предиабетом  
**Fig. 3.** Dynamics of ABPM indicators during balneological treatment of patients with hypertension and prediabetes

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.  
**Note:** SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure.

**Таблица 1.** Динамика показателей трофологического статуса у больных АГ и предиабетом в группах вмешательства и сравнения

**Table 1.** Dynamics of nutritional status indicators in patients with AH and prediabetes in the intervention and comparison groups

Фаза исследования / Research phase	Показатель / Index	Группа сравнения / Comparison group		Группа вмешательства / Intervention group		p <sup>#</sup>
		Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	p <sup>*</sup>	Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	p <sup>*</sup>	
<b>Исходно / Initially</b>	Вес, кг / Weight, kg	96 (93; 113,5)	0,38	94 (85; 99)	0,07	0,86
<b>Динамика / Dynamics</b>		97 (91,5; 114)		93 (86; 98)		0,05
<b>Исходно / Initially</b>	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	37 (34,95; 39,25)	0,37	35 (33; 85)	0,42	0,7
<b>Динамика / Dynamics</b>		37,8 (34,3; 39,45)		35 (33; 37)		0,01
<b>Исходно / Initially</b>	Окружность талии, см / Waist, cm	103 (97,5; 117)	0,46	104 (101; 112)	0,04	0,5
<b>Динамика / Dynamics</b>		104 (98; 116)		102 (99; 112)		0,89
<b>Исходно / Initially</b>	Толщина эпикардального жира, мм / Thickness of epicardial fat, mm	7,4 (6,8; 8,7)	0,59	6,9 (5,7; 8,7)	0,05	0,16
<b>Динамика / Dynamics</b>		7,3 (6,7; 8,7)		6,3 (5,1; 7,9)		0,21

**Примечание:** \* — критерий Вилкоксона; # — критерий Манна — Уитни.  
**Note:** \* — Wilcoxon test; # — Mann-Whitney test.

ммоль/л соответственно ( $p = 0,08$  [Манн — Уитни]), после тестового воздействия — 5,5 (5,0; 5,8) и 4,7 (4,3; 5,2) ммоль/л соответственно ( $p = 0,03$  [Манн — Уитни]). При этом статистически значимых изменений по другим параметрам липидного спектра, а также концентрации глюкозы в крови не получено.

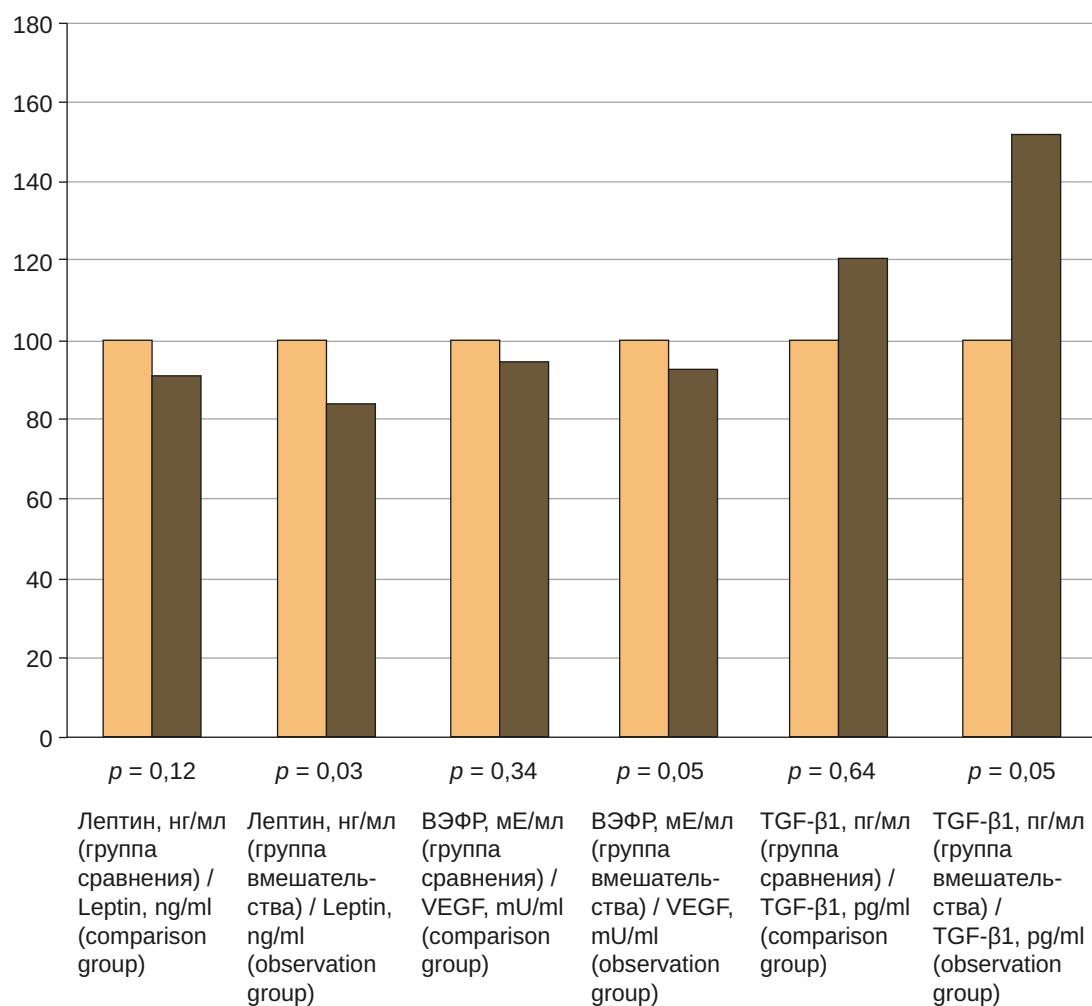
Результаты исследования динамики ростовых и гормональных факторов показали значительное снижение сывороточной концентрации VEGF и лептина, а также увеличение концентрации TGF- $\beta$ 1 на фоне СБПТ (рис. 4).

Результаты импедансного исследования гемодинамики у больных гипертонической болезнью и предиабетом на фоне комплексного лечения, включающего СБПТ, показали эффект улучшения сократимости сердца (увеличение максимального объемного ускорения выброса крови и пиковой мощности выброса левого желудочка), податливости аорты (повышение конечно-систолической податливости артериальной системы и максимальной объемной скорости оттока крови) на фоне снижения среднего АД (СрАД).

У больных АГ и предиабетом на фоне СБПТ происходит улучшение состояния нейрогенного и эндотелиального контура регуляции микроциркуляции, что подтверждается результатами оценки температурной динамики кожи при термической пробе: увеличение коэффициентов  $K_e$  и  $K_p$  (табл. 2).

Результаты оценки микротока кожи показывают, что исходно их состояние в группах сравнения и вмешательства было идентичным. При этом в группе сравнения значимой динамики не наблюдалось, тогда как в группе вмешательства выявлено изменение состояния нейрогенного и эндотелиального контура микротока.

Исследование эффектов СБПТ у больных АГ и ИБС (3-е направление) выявило, что лечение данных больных с применением СБПТ на курорте «Ключи» Пермского края значительно улучшает клиническое течение заболевания (табл. 3), что подтверждается повышением толерантности к физической нагрузке (по данным велоэргометрии (ВЭМ)), снижением АД, уменьшением одышки и боли в груди.



Исходно / Initially	100	100	100	100	100	100
Динамика / Dynamics	92	85	96	94	121	153

**Рис. 4.** Изменения адипо-цитокинового паттерна на фоне сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ и предиабетом  
**Fig. 4.** Changes in the adipocytokine pattern during sulfide balneotherapy in patients with hypertension and prediabetes

**Примечание:** ВЭФ — васкулоэндотелиальный фактор роста; TGF- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста бета 1.  
**Note:** VEGF — vasoendothelial growth factor; TGF- $\beta$ 1 — transforming growth factor beta 1.

**Таблица 2.** Результаты оценки кожной микроциркуляции у пациентов групп сравнения и вмешательства  
**Table 2.** The results of the assessment of skin microcirculation in patients of the comparison and intervention groups

Фаза исследования / Research phase	Параметр / Parameter	Группа сравнения / Comparison group		Группа вмешательства / Intervention group		p <sup>#</sup>
		Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	p <sup>*</sup>	Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	p <sup>*</sup>	
Динамика / Dynamics	Ke, ye	2,83 (1,74; 4,86)	0,85	1,77 (1,24; 3,16)	0,04	0,04
Исходно / Initially	Ke, ye	2,95 (1,4; 4,09)		1,33 (0,76; 2,49)		
Динамика / Dynamics	Km, ye	1,79 (1,47; 3,69)	0,06	2,17 (0,89; 3,72)	0,28	0,73
Исходно / Initially	Km, ye	3,21 (1; 5,26)		1,68 (0,89; 2,94)		
Динамика / Dynamics	Kn, ye	2,65 (1,9; 3,74)	0,55	2,71 (1,33; 4,96)	0,001	0,05
Исходно / Initially	Kn, ye	3,74 (1,35; 5,72)		2,56 (1,29; 3,89)		
Динамика / Dynamics	RMSe_I, град.	0,04 (0,03; 0,05)	0,63	0,03 (0,03; 0,04)	0,34	0,29
Исходно / Initially	RMSe_I, град.	0,03 (0,02; 0,05)		0,03 (0,02; 0,04)		
Динамика / Dynamics	RMSe_II, град.	0,01 (0,01; 0,01)	0,94	0,01 (0,01; 0,02)	0,19	0,36
Исходно / Initially	RMSe_II, град.	0,01 (0,01; 0,01)		0,01 (0,01; 0,02)		
Динамика / Dynamics	RMSm_I, град.	0,005(0; 0,01)	0,03	0,005 (0; 0,01)	0,77	0,12
Исходно / Initially	RMSm_I, град.	0,005 (0; 0,01)		0,005 (0; 0)		
Динамика / Dynamics	RMSm_II, град.	0,005 (0; 01)	0,03	0,005 (0; 0)	0,36	0,13
Исходно / Initially	RMSm_II, град.	0,005 (0; 01)		0,005 (0; 0)		
Динамика / Dynamics	RMSn_I, град.	0,02 (0,01; 0,02)	0,06	0,01 (0,01; 0,02)	0,23	0,62
Исходно / Initially	RMSn_I, град.	0,01 (0,01; 0,02)		0,01 (0,01; 0,02)		
Динамика / Dynamics	RMSn_II, град.	0,005 (0; 0,01)	0,08	0,005 (0; 0,01)	0,11	0,41
Исходно / Initially	RMSn_II, град.	0,005 (0; 01)		0,01 (0; 0,01)		

**Примечание:** Ke — коэффициент эндотелиального контура микротока; Km — коэффициент миогенного контура микротока; Kn — коэффициент нейrogenного контура микротока; RMSe\_I — амплитуда колебаний температуры кожи в эндотелиальном контуре в фазу нагрева; RMSe\_II — амплитуда колебаний температуры кожи в эндотелиальном контуре в фазу охлаждения, RMSm\_I — амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу нагрева; RMSm\_II — амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу охлаждения, RMSn\_I — амплитуда колебаний температуры кожи в нейrogenном контуре в фазу нагрева; RMSn\_II — амплитуда колебаний температуры кожи в нейrogenном контуре в фазу охлаждения; \* — критерий Вилкоксона; # — критерий Манна — Уитни.

**Note:** Ke is the coefficient of the microcurrent endothelial circuit; Km is the coefficient of the myogenic microcurrent circuit; Kn is the coefficient of the neurogenic microcurrent circuit; RMSe\_I is the amplitude of skin temperature fluctuations in the endothelial circuit during the heating phase; RMSe\_II — amplitude of skin temperature fluctuations in the endothelial circuit during the cooling phase, RMSm\_I — amplitude of skin temperature fluctuations in the myogenic circuit during the heating phase; RMSm\_II — amplitude of skin temperature fluctuations in the myogenic circuit during the cooling phase, RMSn\_I — amplitude of skin temperature fluctuations in the neurogenic circuit during the heating phase; RMSn\_II — amplitude of skin temperature fluctuations in the neurogenic circuit during the cooling phase; \* — Wilcoxon test; # — Mann-Whitney test.



**Таблица 3.** Характеристика показателей работоспособности у больных ИБС после курса бальнеогрязелечения (M ± m)  
**Table 3.** Characteristics of performance indicators in patients with coronary artery disease after a course of balneo-mud therapy (M ± m)

Показатели / indicators	1-я группа / 1st group		2-я группа / 2nd group		Группа сравнения / Comparison group	
	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment
Средняя мощность нагрузки, Вт / Average load power, W	33,5 ± 6,26	37,12 ± 12,02*	46,11 ± 5,99	57,78 ± 6,97*	57,5 ± 4,01	45,75 ± 8,11
Средний объем выполненной работы, кг/м / Average volume of work performed, kg/m	578,3 ± 116,1	734 ± 137,4*	663,1 ± 99,22	794 ± 128,8*	1054 ± 65,55	1019 ± 54,81

**Примечание:** \*p < 0,05 — степень достоверности различий по отношению к результатам, полученным до лечения.

**Note:** \*p < 0.05 — the degree of significance of differences in relation to the results obtained before treatment.

**Таблица 4.** Динамика содержания нейротрофических факторов (CNTF, BDNF) в периферической крови у пациентов с ХИМ и МС до и после сульфидной бальнеопелоидотерапии

**Table 4.** Dynamics of the content of neurotrophic factors (CNTF, BDNF) in peripheral blood in patients with CCI and MS before and after sulfide balneopellotherapy

Показатель / Index	Группа, получавшая бальнеопелоидотерапию / Group receiving balneopelloid therapy		Группа, не получавшая бальнеопелоидотерапию / The group that did not receive balneopelloid therapy	
	До лечения / Before treatment Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	После лечения / After treatment Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	До лечения / Before treatment Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)	После лечения / After treatment Медиана (25-й; 75-й перцентиль) / Median (25th; 75th percentile)
BDNF	2,9 (2,3; 3,8)	4,3 (2,5; 6,4)*	2,0 (1,4; 3,5)	2,5 (0,8; 4,7)**
CNTF	505,0 (359,7; 548,8)	498,3 (425,7; 515,4)	392,1 (241,5; 542,7)	253,1 (147,6; 358,6)**

**Примечание:** \* — достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СБПТ p < 0,05 (Вилкоксона); \*\* — достоверность различий по критерию Манна — Уитни у пациентов разных групп лечения после СБПТ p < 0,05 (Манн — Уитни).

**Notes:** \* — significance of differences according to the Wilcoxon test in patients before and after SBPT p < 0.05 (wilc); \*\* — reliability of differences according to the Mann-Whitney test in patients of different treatment groups after SDPT p < 0.05 (m-w).

При лечении больных АГ с ИБС с помощью СБПТ на курорте «Ключи» Пермского края установлено снижение влияния симпатического и увеличение активности парасимпатического отдела нервной системы. У пациентов с АГ и ИБС на фоне СБПТ по данным ЭхоКГ установлено улучшение диастолической функции сердца. В данной работе было показано, что у больных АГ с ИБС применение СБПТ способствует нормализации некоторых показателей гемостаза и липидного спектра, что подтверждается снижением протромбинового индекса и концентрации фибриногена в крови, а также уменьшением сывороточной концентрации ОХ, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и повышением холестерина липопротеинов высокой плотности. Следует отметить, что лучшие показатели липидного спектра крови, эндотелий-зависимой вазодилатации и диастолической функции сердца установлены при применении ванн с концентрацией сероводорода 120 мг/л.

Результаты исследования больных АГ с ЦВБ и МС показали, что базовая оценка когнитивного статуса в 1-й и 2-й группах исследования не выявила различий. Установлено, что у пациентов, получивших курс СБПТ в течение 14 дней (1-я группа), по шкале MMSE наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций. В то же время у пациентов 2-й группы (без СБПТ) значимой динамики когнитивных функций по этой шкале не наблюдалось. Анализ данных MoCa-теста также показал, что средний балл после лечения достоверно увеличился только у пациентов 1-й группы и составил 26,5 [24,0–28,0] ( $p = 0,04$  [Вилкоксон]). В то же время сравнение когнитивного статуса после лечения у пациентов 1-й и 2-й групп (по критерию Манна — Уитни) выявило достоверно лучшие показатели внимания и функции счета у пациентов 1-й группы ( $p = 0,04$  [Манн — Уитни]).

При анализе динамики концентрации BDNF в сыворотке крови выявлено статистически значимое повышение его уровня у больных, принимавших СБПТ ( $p$  Вилкоксон = 0,008), в отличие от больных, находившихся на курорте без применения СБПТ ( $p$  Вилкоксон = 0,8) (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первое направление исследования показало, что 21- и 14-дневные курсы СБПТ эффективны с позиции развития гипотензивного эффекта. Выявлено, что гипотензивный эффект связан с улучшением функции эндотелия и вегетокоррекцией (развитие парасимпатикотонии). Однако 21-дневный курс СБПТ продемонстрировал большую эффективность в сравнении с укороченным — с позиций выраженности гипотензивного эффекта в краткосрочной перспективе и большей длительности его сохранения в среднесрочном временном диапазоне (до 6 месяцев). Кроме того, более длительный курс СБПТ оказывал статистически более значимое улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации и диастолической функции сердца. Улучшение систолической функции сердца при 14-дневном курсе наблюдалось только у пациентов с эукинетическим типом кровообращения. Гиполипидемический эффект наблюдался только при 21-дневном курсе СБПТ у пациентов с АГ.

Второе направление исследования выявило, что у пациентов с АГ и предиабетом комплексная терапия,

включающая 14 дней СБПТ, способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению качества жизни. В данном исследовании показано, что двухнедельный курс СБПТ у пациентов с АГ и предиабетом улучшает профиль АД, а именно снижается среднее ночное ДАД и индекс времени гипертензии по САД и ДАД в ночное время. На фоне комплексного лечения, включающего СБПТ, у больных с АГ и предиабетом отмечается улучшение податливости аорты и сократимости сердца, а также снижение СрАД. Кроме того, у них по данным термометрии высокого разрешения отмечается улучшение состояния нейрогенного и эндотелиального контура регуляции микроциркуляции. Таким образом, можно констатировать, что у пациентов с АГ и предиабетом отмечается улучшение показателей макро- и микродинамики. В данном направлении исследования изучен трофологический статус. Нами установлен эффект уменьшения висцеральных жировых депо (уменьшение ОТ и ТЭЖ). Данный клинический эффект подтверждается предшествующим экспериментом, выполненным на белых крысах с ожирением, у которых отмечался липолиз жира в сальнике и эпикарде [18]. Гиполипидемический эффект отмечен только при межгрупповом сравнении концентрации ОХ, концентрация глюкозы крови в нашем исследовании не менялась. Возможно, это связано с коротким периодом динамического наблюдения (2–3 недели). Нами установлено, что сывороточная концентрация VEGF и лептина снижается, а TGF- $\beta$ 1 возрастает. TGF- $\beta$ 1 — это цитокин, обладающий плеiotропными функциями, задействованный во многих процессах, причем некоторые эффекты зависят от влияния других факторов. Можно назвать TGF- $\beta$ 1 регуляторным цитокином, так как он может контролировать воспалительный ответ, фиброгенез, апоптоз, атерогенез и другие процессы, кроме того, он активирует неоангиогенез. Другими исследователями также показано, что H<sub>2</sub>S влияет на систему цитокинов, включая факторы роста, основная функция которых связана с дилатацией сосудов и стимуляцией образования новых [21]. Эти эффекты достигаются путем изменения экспрессии VEGF и его рецепторов. Воздействие H<sub>2</sub>S на систему сосудов осуществляется через гены ERK и p38. Кроме того, H<sub>2</sub>S снижает апоптоз и способствует синтезу АТФ в митохондриях при низких концентрациях, а при высоких концентрациях ингибирует его [21]. Есть предположение, что сульфидные ванны оказывают свое воздействие путем активации адипокинов и дерматокинов, которые выделяются из кожи и жировой ткани.

У пациентов с АГ и ИБС на фоне СБПТ отмечено улучшение выраженности клинических проявлений ИБС — уменьшение количества стенокардитических эпизодов по результатам опроса и СМ ЭКГ, увеличение толерантности к нагрузкам по данным ВЭМ. Данный эффект связан с вегетомодуляцией (развитие парасимпатикотонии на фоне СБПТ), улучшение функции эндотелия (по результатам теста реактивной гиперемии). Кроме того, в данном исследовании СБПТ, которая проводилась в течение 21 дня, способствовала коррекции показателей липидного спектра и гемостаза. При этом наиболее эффективна с позиции развития данных эффектов концентрация сероводородных ванн 120 мг/л.

В группе пациентов с АГ и ЦВБ, имеющих признаки ХИМ и МС, на фоне 14-дневной СБПТ отмечено до-

стоверное улучшение когнитивных функций, что ассоциировалось с увеличением концентрации BDNF при отсутствии изменений CNTF. Данные эффекты объясняются тем, что H<sub>2</sub>S выполняет роль нейромодулятора в головном мозге, способствует метаболическим, антиоксидантным и нейропротекторным эффектам. Показано, что H<sub>2</sub>S уменьшает уровень липидов в крови и стенках сосудов, а также снижает воспаление в сосудистых структурах путем подавления активации NF-κB [22–25]. Таким образом, проведенное исследование подтвердило целесообразность использования курсов санаторно-курортного лечения с СБПТ на курорте «Ключи» для лечения и реабилитации больных с когнитивной дисфункцией на фоне ЦВБ и МС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов исследования позволяет сделать следующие выводы.

1. СБПТ, проводимая на курорте «Ключи» (Пермский край), показала комплексную эффективность у пациентов с АГ, в том числе в различных коморбидных сочетаниях — АГ и предиабет, АГ и ИБС, МС и ХИМ.

2. В нашем исследовании показано снижение выраженности клинических проявлений АГ, ИБС, улучшение качества жизни и когнитивной функции (в группе больных с ХИМ и МС).

3. Доказано позитивное влияние СБПТ на суточный профиль АД, что ассоциировано с вегетокорригирующим эффектом — увеличением парасимпатических влияний, улучшением эндотелиальной функции, нейрогенного и эндотелиального контура регуляции микроциркуляции, а также рядом гемодинамических эффектов (улучшение податливости артериальной стенки, контрактильности миокарда, снижение СрАД, улучшение показателей диастолической функции сердца).

4. Наиболее значимый гиполипидемический эффект СБПТ обнаружен при 21-дневном курсе.

5. СБПТ способствует перераспределению жировой ткани — уменьшению ОТ и ТЭЖ, что было ассоциировано со снижением сывороточной концентрации лептина (в группе пациентов с АГ и предиабетом).

6. В нескольких направлениях исследования показан трофический эффект СБПТ — увеличение BDNF у больных МС и ХИМ, TGF-β1 — у пациентов с АГ и предиабетом. Данный вывод подтверждается предшествующими экспериментальными данными, показавшими лучшую васкуляризацию субэпикардальных слоев миокарда у крыс, получивших СБПТ [18].

7. Более длительные курсы СБПТ показывают большую клиническую эффективность и продолжительность сохранения достигнутых изменений.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Владимирский Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

E-mail: vladimirskii\_v@mail.ru; kaf.fakultter1@psma.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-9045>

**Владимирский Евгений Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

**Хассабалла Рахма Ф.М.**, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1661-0324>

**Каракулова Юлия Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

**Гуляева Наталья Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-7594>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Владимирский В.Е. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Владимирский Е.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, научная редакция текста рукописи; Хассабалла Рахма Ф.М. — отбор, обследование пациентов, разработка дизайна исследования, обработка, статистический анализ и интерпретация данных; Каракулова Ю.В. — разработка дизайна и проведение исследования эффектов сульфидной бальнеотерапии у пациентов с метаболическим синдромом и хронической ишемией мозга; Гуляева Н.И. — разработка дизайна и проведение экспериментального исследования, проверка критически важного содержания, выполнение иммуногистохимических исследований, интерпретация полученных результатов.

**Источники финансирования.** Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

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

**Этическое утверждение.** Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Протокол № 6 от 25.05.2021).

**Доступ к данным.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

**ADDITIONAL INFORMATION**

**Vladimir E. Vladimirskiy**, Dr.Sci. (Med.), associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

E-mail vladimirskii\_v@mail.ru; kaf.fakultter1@psma.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-9045>

**Evgeny V. Vladimirskiy**, Dr.Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

**Fakhreldin M. Hassaballa Rahma**, post-graduate student of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1661-0324>

**Yulyia V. Karakulova**, Dr.Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

**Natalya I. Gulyaeva**, Ph.D. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-7594>

**Author Contributions.** All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Vladimirskiy V.E. —

review of publications on the topic of the article, development of study design, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Vladimirskiy E.V. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication, scientific revision of the text of the manuscript; Hassaballa Rahma F.M. — selection, examination of patients, development of study design, processing, statistical analysis and interpretation of data; Karakulova Yu.V. — development of design and study of the effects of sulfide balneotherapy in patients with metabolic syndrome and chronic cerebral ischemia; Gulyaeva N.I. — design development and experimental study, verification of critical content, immunohistochemical studies, interpretation of the results.

**Funding.** This study was not supported by any external funding sources.

**Disclosure.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Ethics Approval.** The authors declare that all procedures used in this article are in accordance with the ethical standards of the institutions that conducted the study and are consistent with the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 6 of May 25, 2021).

**Data Access Statement.** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

## Список литературы / References

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(4): 450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466> [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15(4): 450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466> (In Russ.).]
2. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007> [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(5): 3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007> (In Russ.).]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99. <https://doi.org/10.14341/omet12714> [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines “Management of Obesity and its Comorbidities”. Obesity and Metabolism. 2021; 18(1): 5–99. <https://doi.org/10.14341/omet12714> (In Russ.).]
4. Демидова Т.Ю., Кишкочив Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10(2): 60–67. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. Russian Medical Inquiry. 2019; 10(2): 60–67. (In Russ.).]
5. Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 2987. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987> [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(5): 2987. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987> (In Russ.).]
6. Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. 2021; 40 с. [Shestakova M.V., Drapkina O.M., Bakulin I.G. [Diagnosis, treatment and dispensary supervision of patients with pre-diabetes in the conditions of primary health care. 2021; p 40. (In Russ.).]
7. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2019; 41 (2): 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
8. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes — present and future perspectives. Clinical Diabetes and Endocrinology. 2019; 5: 5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>
9. Morer C., Roques C.F., Françon A. et al. The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. International Journal of Biometeorology. 2017; 61(12): 2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1421-2>
10. Chelieschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. International Journal of Biometeorology. 2020; 64(7): 1247–1261. <https://doi.org/10.1007/s00484-020-01890-4>

11. Fernandez-Gonzalez M., Fernandez-Lao C., Martin-Martin L. et al. Therapeutic Benefits of Balneotherapy on Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; 18(24): 13216. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413216>
12. Gálvez I., Torres-Piles S., Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(6): 1687. <https://doi.org/10.3390/ijms19061687>
13. Carbajo J.M., Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 4: 8034084. <https://doi.org/10.1155/2017/8034084>
14. Liu J., Mesfin F.M., Hunter C.E. et al. Recent Development of the Molecular and Cellular Mechanisms of Hydrogen Sulfide Gasotransmitter. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(9): 1788. <https://doi.org/10.3390/antiox11091788>
15. Costantino M., Conti V., Corbi G., Filippelli A. Hydropinotherapy with Sulphurous Mineral Water as Complementary Treatment to Improve Glucose Metabolism, Oxidative Status, and Quality of Life. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(11): 1773. <https://doi.org/10.3390/antiox10111773>
16. Cuevasanta E., Benchoam D., Semelak J.A. et al. Possible molecular basis of the biochemical effects of cysteine-derived persulfides. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022; 9: 975988. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.975988>
17. Hatami N., Büttner C., Bock F. Cystathionine  $\beta$ -synthase as novel endogenous regulator of lymphangiogenesis via modulating VEGF receptor 2 and 3. *Communications Biology*. 2022; 5(1): 950. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03923-7>
18. Vladimirovskiy V.E., Hassaballa F.M., Vladimirovskiy E.V., Gulyaeva N.I. Experimental and Clinical Evidence of the Sulfide Balneotherapy Influence Efficacy on the Trophological and Regenerative Status: a Fundamental, Randomized Controlled Trial. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21(6): 134–144. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-134-144>
19. Calabrese E.J., Mattson M.P., Dhawan G. et al. A potential strategic approach to the treatment of neurodegenerative disease. *International Review of Neurobiology*. 2020; 155: 271–301. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.03.024>
20. Mao Y.G., Chen X., Zhang Y., Chen G. Hydrogen sulfide therapy: a narrative overview of current research and possible therapeutic implications in future. *Medical Gas Research*. 2020; 10(4): 185–188. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.304225>
21. Lv B., Chen S., Tang C. et al. Hydrogen sulfide and vascular regulation — An update. *Journal of advanced Research*. 2020; 27: 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.jjare.2020.05.007>
22. Maccarone M.C., Masiero S. Can spa rehabilitative interventions play a role for patients suffering from neurodegenerative disorders at the early stages? A scoping review. *International Journal of Biometeorology*. 2022; 66(12): 2369–2377. <https://doi.org/10.1007/s00484-022-02369-0>
23. Kolluru G.K., Shackelford R.E., Shen X. et al. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2023; 20(2): 109–125. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00741-6>
24. Li M., Mao J.C., Zhu Y.Z. Hydrogen Sulfide: a Novel Immunoinflammatory Regulator in Rheumatoid Arthritis. *Advances in Hydrogen Sulfide Biology*. 2021; 1315: 161–179. [https://doi.org/10.1007/978-981-16-0991-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-981-16-0991-6_7)
25. Kowalczyk-Bołtuć J., Wiórkowski K., Bęłowski J. Effect of Exogenous Hydrogen Sulfide and Polysulfide Donors on Insulin Sensitivity of the Adipose Tissue. *Biomolecules*. 2022; 12(5): 646. <https://doi.org/10.3390/biom12050646>