



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ

3'2024
Том 39

К 300-летию Российской академии наук



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 39, № 3, 2024

К 300-летию Российской академии наук

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 39, No. 3, 2024

To the 300th Anniversary of the Russian Academy of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От главного редактора	10	From the editor-in-chief
Информация для авторов	11	Information for authors
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Окситоцин	12	Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Oxytocin
Богданов Ю.И., Баев А.Е., Рябов В.В., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Громовой Р.М., Тарасов М.Г., Султанов С.М., Суслов И.В. Роль терапевтической гипотермии в снижении реперфузионного повреждения у пациентов со STEMI	19	Bogdanov Yu.I., Baev A.E., Ryabov V.V., Pekarsky S.E., Gergert E.S., Gromovoy R.M., Tarasov M.G., Sultanov S.M., Suslov I.V. The role of therapeutic hypothermia in reducing of the reperfusion injury in patients with STEMI
Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксенов Ю.К., Степанов И.В. Ангиотензин 1-7 – пептид, повышающий резистентность сердца к ишемии и реперфузии	26	Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotnina M.A., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K., Stepanov I.V. Angiotensin 1-7 – a peptide that increases the resistance of the heart to ischemia and reperfusion
Маргиева О.И., Маргиева М.Т. Роль L-аргинина и перспективы его применения: обзор литературы	34	Margieva O.I., Margieva M.T. The role of L-arginine as a donor of nitric oxide and the prospects for its use: the review
Скомкина И.А., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Афанасьев С.А. Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтической эффективности ренальной денервации (обзор литературы)	41	Skomkina I.A., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Afanasiev S.A. The role of autonomic imbalance in the pathogenesis of hypertension and the therapeutic effectiveness of renal denervation (literature review)
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Андреев С.Л., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Афанасьев С.А., Гуля М.О., Сыромятникова Е.Е., Владимирова Е.А., Степанов И.В. Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности	51	Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Andreev S.L., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Afanasiev S.A., Gulya M.O., Syromyatnikova E.E., Vladimirova E.A., Stepanov I.V. Possibilities of diagnosis of mitochondrial dysfunction in chronic heart failure
Кабанов М.В., Носов В.Н., Галагудза М.М., Сизов А.В., Демченко Е.А. Особенности реакции молодых физически активных мужчин с феноменом ранней реполяризации желудочков на гипоксическую гипоксию	58	Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., Sizov A.V., Demchenko E.A. Reaction of young physically active men with early repolarization phenomena on a cycle of inhalations of a hypoxic gas mixture
Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Нонка Т.Г., Васильева С.Н., Репин А.Н. Клинические и динамические особенности биполярного аффективного расстройства у больных хронической ишемической болезнью сердца	64	Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Nonka T.G., Vasilieva S.N., Repin A.N. Clinical and dynamic features of bipolar disorder in patients with chronic coronary artery disease
Мамедова А.И., Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Козленок А.В., Лебедев Д.С. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при блокаде левой ножки пучка Гиса	72	Mamedova A.I., Prihod'ko N.A., Lubimceva T.A., Kozlenok A.V., Lebedev D.S. Mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure and left bundle branch block
Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у мужчин Центрального Черноземья России	80	Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. The role of polymorphism of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in men of the Central Chernozem region of Russia
Саклакова О.А., Фефелова Е.В., Максименя М.В., Терешков П.П., Караваяева Т.М., Переломова А.А. Цистатин С: взаимосвязь с некоторыми маркерами иммунитета, воспаления и его роль в прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа	89	Saklakova O.A., Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M., Perelomova A.A. Cystatin C. Its correlation with some markers of immune system and inflammation, and its role in progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Саушкин В.В., Варламова Ю.В., Платонов А.С., Панфилов Д.С., Степанов И.В., Козлов Б.Н., Сазонова С.И.
Взаимосвязь гистоморфологических характеристик стенки аневризмы восходящего отдела аорты с ее биомеханическими свойствами

Слесарева Т.А., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Тарасова О.Л., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Груздева О.В.
Динамика и прогностическая значимость качественных и количественных характеристик красной крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Седашкина О.А., Колсанов А.В., Карась С.И.
Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек

Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Завадовская В.Д., Саприна Т.В.
Взаимосвязь показателей обмена железа с параметрами углеводного обмена и липидного спектра у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андреева И.В., Виноградов А.А., Симаков Р.Ю., Натальский А.А., Туркова М.А.
Влияние хронического предаторного стресса на гистоструктуру печени крыс

Геннатулина Г.Н., Сароянц Л.В.
Влияние гидрокортизона на течение лепрозной инфекции в эксперименте

Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л.
Изучение противогрибковой активности новых производных пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов в модели биопленки грибов *Candida spp.*

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Васильева Е.О., Нескубина И.В., Гусарева М.А., Быкадорова О.В., Трепитакки Л.К., Черярина Н.Д., Сердюкова Е.В., Верескунова А.А.
Изменение электрических показателей сердца в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли на фоне гипертиреоза

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Эфрос Л.А., Лукин О.П., Белогорохов В.С., Ушаков А.Ю.
Сравнительный анализ структуры операций на сердце и сосудах с учетом клинико-функционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в 2015 и 2020 годах

Куделина О.В., Цайзер Д.В.
Совершенствование организации медицинской помощи пациентам по профилю «медицинская реабилитация» в Томской области

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОДДЕРЖКИ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Барбараш О.Л.
Численная модель опорного каркаса протеза клапана аорты

Бобровская Т.М., Васильев Ю.А., Никитин Н.Ю., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М.
Объем выборки для оценки диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике

96 Saushkin V.V., Varlamova Yu.V., Platonov A.S., Panfilov D.S., Stepanov I.V., Kozlov B.N., Sazonova S.I.
Relationship between histomorphology and biomechanical properties of the ascending aortic wall in the aneurysm zone

105 Slesareva T.A., Kuzmina A.A., Alekseenko A.V., Tarasova O.L., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Bazdyrev E.D., Hoffman L.S., Gruzdeva O.V.
Dynamics and prognostic repeatability of qualitative and quantitative blood characteristics in patients with new coronavirus infection

115 Sedashkina O.A., Kolsanov A.V., Karas S.I.
Characteristics of risk factors and molecular genetic parameters in children with chronic kidney disease

124 Musina N.N., Slavkina Ya.S., Petrukhina D.A., Zima A.P., Prokhorenko T.S., Zavadovskaya V.D., Saprina T.V.
The relationship between iron metabolism markers and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with overweight and obesity

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

136 Andreeva I.V., Vinogradov A.A., Simakov R.Yu., Natal'skiy A.A., Turkova M.A.
The effect of chronic predatory stress on the histostructure of the rat liver

144 Gennatulina G.N., Saroyants L.V.
Influence of hydrocortisone on the course of leprosic infection in an experiment

150 Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L.
Antifungal activity's study of the of new derivatives of pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-ones and pyrazol-3-carboxamides in the biofilm model of *Candida spp.*

156 Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Sheiko E.A., Surikova E.I., Vasileva E.O., Neskubina I.V., Gusareva M.A., Bykadorova O.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Serdyukova E.V., Vereskunova A.A.
Changes in electrical parameters of the heart in an experimental model of malignant tumor growth during of hyperthyroidism

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

164 Efros L.A., Lukin O.P., Belogorokhov V.S., Ushakov A.Yu.
Comparative analysis of the structure of operations on the heart and blood vessels, taking into account the clinical and functional status of patients with coronary heart disease in 2015 and 2020

173 Kudelina O.V., Tsaizer D.V.
Improving the organization of medical care for patients in the specialty of medical rehabilitation in the Tomsk oblast

DIGITAL TECHNOLOGIES FOR DECISION SUPPORT IN MEDICINE

181 Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash O.L.
Numerical model of the aortic valve prosthetic frame

188 Bobrovskaya T.M., Vasilev Yu.A., Nikitin N.Yu., Vladimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Chetverikov S.F., Arzamasov K.M.
Sample size for assessing a diagnostic accuracy of ai-based software in radiology

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

Р. С. Карпов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436

<https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

Rostislav S. Karpov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

С. В. Попов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

И. А. Трубачева,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР / SCIENTIFIC EDITOR

С. Е. Пекарский,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896

<http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

С. И. Карась, <https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук, доцент

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Sergey I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ / EDITORIAL BOARD MEMBERS

Ottvio Alfieri,

<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Н. Д. Анфиногенова,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=97951

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Nina D. Anfinogenova,

M.D., Dr. Sci. (Med.). Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Г. В. Артамонова,

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=563993

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Galina V. Artamonova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Dmitriy N. Atochin,

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, Boston, USA

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С. А. Афанасьев,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=79426

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Sergey A. Afanas'ev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Л. И. Афтanas,

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=81023

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Lubomir I. Aftanas,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Research Institute for Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

О. Л. Барбараш,

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=269011

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Olga L. Barbarash,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

А. А. Бощенко,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=620179

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Alla A. Boshchenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. В. Врублевский,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=632383

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alexander V. Vrublevskiy,

M.D., Dr. Sci. (Med.). Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. А. Гарганеева,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=295200

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Alla A. Garganeeva,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Гафаров,

<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratorii/laboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=92696

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Valeriy V. Gafarov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Ю. И. Гринштейн,

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=570927

<https://orcid.org/0000-0002-4621-1611>

Yury I. Greenstein,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

H. Danenberg,

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/haim-danenberg>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah, Jerusalem, Israel

А. П. Дергилов,

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=791949

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>

Alexandr P. Dergilev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

James M. Downey,

<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>

Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology, College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

О. М. Драпкина,

<https://gnicpm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoj.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=500725
<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Oksana M. Drapkina

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

A. В. Евтушенко,

[https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/](https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya/nii/otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/)

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=109714
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Alexey V. Evtushenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Yi Zhang,

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph. D., Professor, Department of Physiology, Hebei Medical University, Hebei, China
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=15754933300>

В. В. Калюжин,

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=98122
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Vadim V. Kalyuzhin,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Jaroslaw D. Kasprzak,

<https://esc365.escardio.org/person/1809>

M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska,

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор

Гейдельбергский университет, Томский государственный университет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=87162
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Julia Kzhyshkowska,

Ph. D., Professor

О. С. Кобякова,

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

д-р мед. наук, профессор
Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=110308
<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Olga S. Kobyakova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

И. А. Ковалев,

<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=242566
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Igor A. Kovalev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia

Б. Н. Козлов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?id=612774
<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Boris N. Kozlov,

Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Frantisek Kolar,

<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>
Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic
<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

С. М. Комиссарова,

https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=1021150
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Svetlana M. Komissarova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Republic Scientific and Practice Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus Republic

Р. Д. Курбанов,<https://cardiocenter.uz/our-staff>

д-р мед. наук, академик УзАН, профессор
Республиканский научно-практический медицинский центр
кардиологии, Ташкент, Узбекистан

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>**Ravshanbek Kurbanov,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy
of Science, Professor, The Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation,
Tashkent, Uzbekistan

Н. П. Митьковская,<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=575103<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>**Natalya P. Mitkovskaya,**

M.D., Ph.D., Professor, Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus Republic

Navin C. Nanda,<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>

M.D., Ph.D., Professor
University of Alabama, Birmingham, USA

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>**С. А. Некрылов,**<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный
университет, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=394142<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>**Sergey A. Nekrylov,**

Dr. Sci. (Hist.), Professor, National Research Tomsk State
University, Tomsk, Russia

Eli Ovsyshcher,<https://esc365.escardio.org/person/294>

M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University,
Beer-Sheva, Israel

И. В. Осипова,<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Бар-
наул, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=401635&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>**Irina V. Osipova,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University,
Barnaul, Russia

Natesa G. Pandian,

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts
University School of Medicine, Boston, USA

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>**Fausto J. Pinto,**<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>

M.D., Ph.D., Professor
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa,
Portugal

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>**В. П. Пузырев,**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской гене-
тики, Томский национальный исследовательский меди-
цинский центр Российской академии наук; Сибирский го-
сударственный медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=108193<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>**Valeriy P. Puzyrev,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Science, Professor, Medical Genetics Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. Н. Репин,<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=420422&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>**Alexei N. Repin,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Рябов,<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=150418&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>**Vyacheslav V. Ryabov,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research
Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk,
Russia

Ю. Г. Самойлова,https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия SPIN: 8644-8043

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>**Iuliia G. SamoiloVA,**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical
University, Tomsk, Russia

I. Feoktistov,<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>

M.D., Ph.D., Professor Emeritus

Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin,

<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>
M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik,

<https://esc365.escardio.org/person/72672>
M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

А. М. Чернявский,

<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>
д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=11732184
<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Alexander M. Chernyavskiy,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Е. Л. Чойнзонов,

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=550195
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny L. Chojnzonov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center;
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Е. В. Шляхто,

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=136786&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Evgeny V. Shlyakhto,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, V. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Jan Janousek,

<https://esc365.escardio.org/person/6229>
M.D., Ph.D., Professor, Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic
<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала History of publication of the journal	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 г. после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Regular publication of Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences.
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020. The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020.
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакция Editorial office	111а, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Логистик Logistician	Д.А. Дедков D.A. Dedkov
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет Original layout	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4 ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография Printing house	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36 Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	27.09.2024 September, 27, 2024

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2024
 © Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2024

От главного редактора

Дорогие авторы и читатели журнала!

Содержание третьего номера «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» не имеет определенной тематической направленности. Данный выпуск включает пять обзоров литературы, в основном посвященных кардиопротекции и терапевтической эффективности различных воздействий и факторов. В обзорах С.В. Попова, Л.Н. Маслова, А.В. Мухомедзянова с соавторами в этом аспекте рассмотрены окситоцин и ангиотензин 1-7. Влияние терапевтической гипотермии на реперфузионное повреждение сердца и эффективность ренальной денервации при артериальной гипертонии – объекты двух других обзоров. В статье О.И. и М.Т. Маргиевых анализируется роль L-аргинина как донора оксида азота, обсуждаются перспективы его применения при различных патологиях.

Ряд оригинальных клинических исследований посвящен стратегическому приоритету журнала – кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В частности, группа ученых НИИ кардиологии Томского НИМЦ представила предварительные результаты исследования ассоциации ультраструктурных характеристик кардиомиоцитов с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности. Сотрудники НИИЦ им. В.А. Алмазова исследовали активацию системы эритропоэза в ответ на нормобарическую гипоксию у физически активных мужчин с феноменом ранней реполяризации желудочков, а также индексы сократимости миокарда, глобальной продольной деформации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Конечно, есть публикации, касающиеся и других областей медицинской науки. Материалы двух статей находятся на стыке разных областей медицины: гистоморфологии и сосудистой хирургии, психиатрии и кардиологии. М.И. Чурносов, В.Б. и О.Н. Новаковы продолжили изучение межгенных взаимодействий в развитии остеоартроза коленного сустава, а ученые из Читинской медицинской академии детализировали роль цитостатина С в прогрессировании диабетической ретинопатии. Выявление факторов риска хронической болезни почек у детей стало целью исследования ученых Самарского медицинского университета.

«Некардиологическим» в данном выпуске оказался весь раздел «Экспериментальные исследования». По специальности «Общественное здоровье и организация здравоохранения» (пока не подтвержденной ВАК РФ для нашего журнала) опубликованы две качественные статьи. Относительно новый раздел, посвященный цифровым технологиям, также содержит две статьи: из Кемерово – по математическому моделированию эффективности протезирования клапанов аорты; из Москвы – по оценке минимального объема выборки для валидации программного обеспечения поддержки принятия решений в области лучевой диагностики.

Можно однозначно утверждать, что третий номер журнала 2024 г. не только разнообразный, но и интересный. В будущем мы планируем частично сохранять тематическую направленность выпусков журнала, но не более двух номеров в течение года. На 2025 г. пока запланирован один тематический выпуск журнала по органопротекции. Обсуждается переход на публикацию журнала с интервалом два месяца (шесть выпусков в год), что позволит нам быть более оперативными и издавать большее количество статей. Мы ожидаем выхода первого номера журнала в конце февраля 2025 г. и приглашаем вас стать авторами нашего научного издания.

Главный редактор, академик РАН Р.С. Карпов

Информация для авторов

Невзирая на 100-летнюю историю своего существования, в 2020 г. для нашего журнала произошло важное событие – изменение названия. Научное издание было зарегистрировано как «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины». За прошедшие четыре года не все задуманные проекты удались. Мы пересмотрели планы перехода на сетевое издание и отказа от печатного, не стали также издавать двуязычный журнал. Несомненно, большим достижением является то, что сформирована стабильная команда редакции, определены зоны ответственности сотрудников – пора проанализировать ситуацию и очертить планы.

Формально «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины» не ограничен конкретной предметной областью, однако кардиология и кардиохирургия остаются приоритетами для редакционной коллегии и редакции. Журнал с 2022 г. индексируется в международной наукометрической базе данных Scopus (квартиль Q4) и Российской базе RSCI, включен в Перечень научных изданий ВАК (категория K1) и Белый список научных журналов России, входит в ядро РИНЦ. Качественные показатели журнала достаточно удовлетворительны, но количественные оценки публикационной активности редакционную коллегию не устраивают. По данным eLibrary за 2022 г., 375 опубликованных за предыдущие 5 лет статей процитированы только 90 раз в изданиях ядра РИНЦ, импакт-фактор по ядру РИНЦ составляет 0,24, а 10-летний индекс Хирша – 14. Необходимо конкретизировать как стратегическое направление развития журнала, так и тактические меры по улучшению качества публикуемых материалов.

К стратегическим действиям можно отнести уменьшение количества тематических выпусков, они сыграли свою роль в период становления журнала с новым названием. Приоритетными являются оригинальные материалы, предлагающие или использующие новые технологии, в том числе цифровые. Стратегически важным является учет Высшей аттестационной комиссией при защите диссертаций статей по специальности «Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины», опубликованных в нашем журнале.

Редакция осуществляет работу по подготовке рукописей, поданных в журнал, для повышения вероятности их цитирования после публикации. Проведены и будут проводиться вебинары для авторов, опубликованы рекомендации для них, организуются персональные консультации. Эта работа помогает продвижению вышедших статей. К такому же типу активности можно отнести стимулирование авторов к ссылкам на опубликованные в нашем издании статьи.

Тактические меры в основном направлены на повышение качества каждой статьи. Прежде всего, это четырехкратный контроль качества:

1. Допуск рукописи к началу редакционно-издательского процесса происходит после предварительной оценки научной новизны, методологического уровня рукописи и соответствия оформления правилам журнала. Решение о допуске принимают научный редактор и ответственный секретарь журнала.

2. Повышены требования при рецензировании всех работ по предметной области исследования, внедрена система количественной оценки качества содержания рукописи. Решение о качестве статьи принимает рецензент.

3. Повышены требования при рецензировании оригинальных работ на обоснованность выводов, внедрена система количественной оценки доказательности содержания рукописи. Решение о качестве статьи принимает рецензент.

4. Окончательное решение принимает редакционная коллегия по представлению ответственного секретаря на основе анализа готовой статьи.

Однозначно, что не все авторы будут довольны новыми требованиями журнала и увеличившимся количеством отказов в публикации рукописей. Все же приоритетными направлениями работы редакция считает обеспечение высокого уровня публикуемых материалов и следующий за этим авторитет журнала на карте российской и зарубежной науки. Мы призываем авторов понять и принять стратегию и тактику редакционной политики. В условиях резкого уменьшения возможности публикации материалов в журналах с наукометрическими показателями мирового уровня выросла конкуренция между отечественными журналами. Чтобы выжить в изменившихся условиях, необходимо обратить пристальное внимание на качество статей, публикуемых в научном издании, что прямо связано с наукометрическими показателями и конкурентными преимуществами журнала. Другими словами, мы можем констатировать положительную связь между научным уровнем журнала и успехами авторов публикуемых в нем статей.

Дорогие авторы! Мы ждем ваши рукописи и постараемся сделать все возможное для увеличения ваших наукометрических показателей!

**Главный редактор, академик РАН Р.С. Карпов
Ответственный секретарь, д-р мед. наук С.И. Карась**



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18>
УДК 616.12:615.038:577.175.346

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Окситоцин

С.В. Попов, Л.Н. Маслов, А.В. Мухомедзянов,
А.С. Слидневская, А. Кан, Н.В. Нарыжная, Ю.К. Подоксенев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) привело к существенному снижению смертности от ОИМ в развитых странах. Однако в последние 10 лет заметного снижения внутриспитальной смертности от ОИМ не наблюдается. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке новых лекарственных препаратов, которые смогли бы эффективно предупредить реперфузионное повреждение сердца после успешной реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии. Прототипом для создания подобных лекарственных препаратов могли бы стать энзимостойчивые пептидные агонисты окситоциновых рецепторов. Показано, что окситоцин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Кардиопротекторный эффект окситоцина при коронароокклюзии и реперфузии миокарда характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением сократимости сердца, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Кроме того, окситоцин ингибирует апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов при гипоксии / реоксигенации. Установлено, что в окситоцин-индуцированном повышении устойчивости сердца к ишемии / реперфузии участвуют киназы, NO-синтаза и гуанилилциклаза.

Ключевые слова:	пептиды; кардиопротекторные препараты; ишемия/реперфузия; кардиопротекторный эффект; окситоцин.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный ишемическому прекодиционированию и посткондиционированию, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксенев Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Окситоцин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):12–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18 .

Peptides are cardioprotective drugs of the future. Oxytocin

Sergey V. Popov, Leonid N. Maslov, Alexander V. Mukhomedzyanov,
Alisa.S. Slidnevskaya, Artur Kan, Natalia V. Naryzhnaya, Yuri K. Podoksenov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The widespread introduction of percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) caused a significant reduction in the mortality rate from AMI in developed countries. However, over the past 10 years, there was no significant reduction in in-hospital mortality from AMI. It is clear that there is an urgent need to develop novel drugs that could effectively prevent reperfusion injury of the heart after successful recanalization of the infarct-related coronary artery.

✉ Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Enzyme-resistant peptide agonists of the oxytocin receptor could become a prototype for the creation of such drugs. It was shown oxytocin could selectively prevent cardiac reperfusion injury. The cardioprotective effect of oxytocin in coronary artery occlusion and myocardial reperfusion is distinguished by a decrease in infarct size, an improvement in cardiac contractility, and a decrease in the incidence of ventricular arrhythmias. In addition, oxytocin inhibits apoptosis and pyroptosis of cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation. It has been established that kinases, NO-synthase, and guanylyl cyclase are involved in an oxytocin-induced increase in cardiac resistance to ischemia / reperfusion.

Keywords:	peptides; cardioprotective drugs; ischemia/reperfusion; the cardioprotective effect; oxytocin.
Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on ischemic preconditioning and postconditioning was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Oxytocin. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):12–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18 .

Введение

Несмотря на несомненный успех в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), достигнутый за последние 40 лет, смертность при этом заболевании в России, согласно некоторым оценкам, достигает 9,4% [1]. Особенно высока смертность при ОИМ у пациентов с кардиогенным шоком и микроваскулярной обструкцией [2–8]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), видимо, достигло пика своей эффективности. Этот метод позволяет добиться возобновления коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии в 95% случаев [9]. Благодаря повсеместному внедрению ЧКВ, на первый план выступают реперфузионные повреждения сердца. Следовательно, фармакотерапия ОИМ должна быть направлена на предупреждение реперфузионного повреждения сердца. Применяемые с этой целью лекарственные препараты антагонисты β -адренорецепторов или блокаторы Ca^{2+} каналов L-типа, видимо, уже исчерпали свои возможности по дальнейшему повышению своей эффективности в терапии ОИМ. Необходимы принципиально новые препараты, которые позволили бы сделать фармакотерапию ОИМ более эффективной. Определенный интерес в этом отношении представляют пептиды, которые отличаются высокой биологической активностью и низкой токсичностью. Подобными пептидами являются окситоцин и его энзимостойчивые аналоги.

Окситоцин – гормон задней доли гипофиза. Датой его открытия считается 1895 г., когда два британских физиолога G. Oliver и E.A. Schäfer обнаружили, что экстракт задней доли гипофиза способен увеличивать артериальное давление у собак при внутривенном введении [10]. Позднее было продемонстрировано, что питуитрин вызывает сокращение матки и стимулирует лактацию [11].

В 1953 г. V. Du Vigneaud и соавт. установили молекулярную структуру окситоцина; оказалось, что это олигопептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков [12]. В 1997 г. были обнаружены рецепторы окситоцина в миокарде [13]. Окситоциновые рецепторы (ОР) были найдены в эндотелиоцитах и в стенке артерий [14, 15]. Было продемонстрировано, что окситоцин синтезируется в кардиомиоцитах и кардиофибробластах [16]. Его содержание в ткани правого предсердия в 19 раз выше, чем в ткани матки [16]. Показано, что в миокарде крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью экспрессия окси-

тоцина и ОР усиливается [17]. В последние годы появились сообщения о том, что окситоцин способен повышать устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии (И/Р) [18, 19]. Анализу этих публикаций посвящен данный обзор.

Кардиопротекторный эффект агонистов окситоциновых рецепторов

Сердца крыс подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [18]. Перед ишемией сердца перфузировали раствором, содержащим окситоцин (90 нмоль/л) в течение 25 мин. Окситоцин способствовал уменьшению соотношения «зона некроза / левый желудочек» [18]. У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 и 14 дней) [19]. Окситоцин вводили в дозе 10 мг/кг/день в течение 3 дней после инфаркта миокарда (ИМ). Окситоцин увеличивал фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Окситоцин уменьшал соотношение «зона инфаркта / область риска» («область риска – зона И/Р»). Эффект был достоверен на 14-й день после ИМ [19].

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [20]. Окситоцин в дозе 30 нг/кг внутривенно за 30 мин до И/Р уменьшал размер инфаркта на 50%. Антагонист ОР атосибан (1 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [20]. Следовательно, стимуляция ОР перед ишемией увеличивает толерантность сердца к И/Р. У свиней воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (2, 8, 24 ч) [21]. Окситоцин инфузоровали внутривенно сразу же после начала реперфузии (10 нг/кг/ч). Гормон влиял на уровень тропонина Т в плазме крови во время реперфузии, то есть не оказывал инфаркт-лимитирующего эффекта [21]. Отсутствие кардиопротекторного эффекта окситоцина в данном исследовании, возможно, связано с тем, что гормон вводили в низкой концентрации и в начале реперфузии, а не перед ней или до моделирования коронароокклюзии, как это было в других экспериментах. Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [22]. Окситоцин вводили в дозе 30 нг/кг внутривенно за 25 мин до И/Р. Гормон уменьшал размер инфаркта на 50%. Атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [22]. Следовательно, кардиопротекторный эффект окситоцина связан с активацией ОР.

Показано, что применение окситоцина (30 нг/кг внутривенно) снижает частоту возникновения желудочковых аритмий у крыс с коронароокклюзией [23]. В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крысы, было продемонстрировано, что окситоцин (10 пмоль/л) предупреждает реперфузионное повреждение сердца [24]. Кроликов подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [25]. Окситоцин (30 нг/кг внутривенно) уменьшал размер инфаркта в 2 раза. Атосибан устранял этот эффект окситоцина [25]. Эти данные подтверждают важную роль ОР в обеспечении устойчивости сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [26]. Инъекция окситоцина (30 нг/кг) способствовала уменьшению размера инфаркта и предупреждала апоптоз кардиомиоцитов в зоне И/Р. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [27]. Перед изоляцией сердца крысам в течение 14 дней с помощью минипомпы инфузироваали окситоцин. Гормон способствовал быстрому восстановлению сократимости сердца во время реперфузии и уменьшал размер ИМ [27]. Следовательно, хроническое введение гормона способствует усилению толерантности сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [28]. Окситоцин вводили внутривенно перед ишемией в дозе 30 нг/кг. Пептид уменьшал размер инфаркта и снижал частоту возникновения желудочковых аритмий [28]. Следовательно, окситоцин не только ограничивает размер инфаркта, но и предотвращает возникновение аритмий. В экспериментах на изолированном сердце крысы было показано, что предварительная перфузия сердца крыс раствором, содержащим окситоцин (10 нмоль/л), повышает устойчивость сердца к действию И/Р [29].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Окситоцин (10 пмоль/л) вносили в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии и перфузировали этим раствором на протяжении 25 мин. Окситоцин уменьшал размер инфаркта на 70%. Атосибан устранял этот эффект [30]. Однако гормон не влиял на восстановление сократимости сердца во время реперфузии. Таким образом, было продемонстрировано, что активация кардиальных ОР предупреждает гибель кардиомиоцитов в зоне реперфузии.

Культуру кардиомиоцитов H9c2 подвергали аноксии (2 ч) реоксигенации (2 ч) [31]. Окситоцин увеличивал выживаемость клеток, если его вносили в среду инкубации во время реоксигенации. Цитопротекторный эффект пептида достигал максимума при использовании концентрации 31 нмоль/л [31]. Эти данные говорят о том, что окситоцин предупреждает реоксигенационное повреждение клеток H9c2. Возможно, что инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина *in vivo* реализуется за счет активации ОР в кардиомиоцитах. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (100 мин) [32, 33]. Реперфузию осуществляли раствором, содержащим окситоцин (10 нмоль/л), в первые 15 мин реперфузии. Окситоцин уменьшал размер инфаркта на 50% и предупреждал появление реперфузионных желудочковых аритмий. Атосибан (100 нмоль/л) устранял инфаркт-лимитирующий и антиаритмический эффект пептида [32, 33]. Эти данные демонстрируют, что активация ОР, локализованных в миокарде, повышает резистентность сердца к реперфузии.

Пироптоз является регулируемой формой гибели клеток, которая сопровождается локальным воспалением тканей и разрывом клеточной мембраны, как это имеет место в случае некроза [34]. Гипоксия (3 ч) и реоксигенация (2 ч) клеток H9c2 индуцировала апоптоз и пироптоз этих клеток [35]. Окситоцин (10 нмоль/л) ингибировал апоптоз и пироптоз клеток H9c2 [35].

Таким образом, активация ОР повышает толерантность сердца к И/Р, окситоцин способен избирательно повышать устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии, что делает его перспективным соединением для терапии ОИМ при ЧКВ. Кардиопротекторный эффект пептида характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением насосной функции сердца при реперфузии, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Гормон предупреждает апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов, повышает выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии / реоксигенации.

Роль окситоцина в ишемическом пре- и посткондиционировании

Ишемическим преко́ндиционированием (ИПре) принято называть повышение толерантности сердца к длительной И/Р после нескольких сеансов кратковременной коронароокклюзии и реперфузии [36]. Ишемическим посткондиционированием (ИПост) называют повышение толерантности сердца к действию реперфузии с помощью нескольких сеансов кратковременной И/Р после возобновления коронарного кровотока [36].

У крыс моделировали ИПре с помощью коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин) перед длительной коронароокклюзией (25 мин) и реперфузией (60 мин) [23]. ИПре способствовало уменьшению размера инфаркта на 60%. Антагонист ОР атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [23]. Следовательно, эндогенный окситоцин участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте ИПре. ИПост воспроизводили с помощью 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) после 30-минутной коронароокклюзии изолированного сердца крысы с последующей реперфузией (120 мин) [24]. ИПост способствовало уменьшению размера инфаркта на 50%. Реперфузия сердца раствором, содержащим окситоцин (10 пмоль/л), способствовало уменьшению размера инфаркта на 70% [24]. На основании этих данных исследователи заключили, что окситоцин имитирует инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [24].

У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [25]. ИПре моделировали с помощью коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (10 мин) перед длительной И/Р. ИПре обеспечивало уменьшение размера инфаркта на 56%. Антагонист ОР атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [25]. Эти данные подтверждают важную роль ОР в ИПре. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (10 мин) [32]. ИПост воспроизводили с помощью трех циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). ИПост способствовало уменьшению размера инфаркта в 2 раза. Атосибан устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [32]. Следовательно, окситоцин, синтезируемый в ткани миокарда, и ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте ИПост.

Результаты представленных исследований свидетельствуют о том, что окситоцин и ОР принимают участие в кардиопротекторном эффекте ИПре и Ипост.

Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта окситоцина

Известно, что кардиопротекторный эффект ИПре и Ипост зависит от активации ряда протеинкиназ: протеинкиназа С (ПКС), цГМФ-зависимая протеинкиназа G (ПКГ), extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Akt, AMP-activated kinase (AMPK) [36], а также от активации NO-синтазы (NOS) и циклооксигеназы-2 [36]. Активность glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), напротив, снижается [36]. Роль внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих повышение толерантности сердца к И/Р, играют цГМФ и активные формы кислорода (АФК) [36]. Гипотетическими конечными эффекторами являются АТФ-чувствительные K⁺-каналы (K_{АТФ}-каналы) и mitochondrial permeability transition pore (MPT-пора) [36]. Важную роль в повышении устойчивости сердца к И/Р играет транскрипционный фактор signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) [36]. Были основания предполагать, что перечисленные выше молекулярные структуры играют ключевую роль в кардиопротекторном эффекте окситоцина.

Действительно, было продемонстрировано, что окситоцин вызывает фосфорилирование (активацию) эндотелиальной NOS (eNOS), Akt, STAT3, ERK1/2 в ткани инфарктированного миокарда [19]. Кроме того, окситоцин усиливал экспрессию ОР и vascular endothelial growth factor (VEGF, фактор роста эндотелия сосудов), который стимулирует неоваскулогенез в ишемизированном миокарде [19]. Показано, что блокатор митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат устраняет инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [22].

У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [25]. Окситоцин уменьшал размер инфаркта в 2 раза. Антагонист митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат устранял этот эффект. L-NAME, антагонист NOS, устранял кардиопротекторный эффект окситоцина [25]. Эти данные демонстрируют, что митохондриальные K_{АТФ}-каналы и NOS играют важную роль в инфаркт-лимитирующем эффекте окситоцина. Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [26]. Инъекция окситоцина (30 нг/кг) способствовала уменьшению размера инфаркта. Блокатор митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат и «открыватель» MPT-поры атрактилозид устраняли инфаркт-лимитирующий эффект гормона [26]. Следовательно, окситоцин активирует митохондриальные K_{АТФ}-каналы, блокирует MPT-поры в митохондриях кардиомиоцитов, тем самым обеспечивая усиление толерантности сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [28]. Окситоцин уменьшал размер инфаркта. Ингибитор ПКС хелеритрин, L-NAME, антиоксидант N-ацетилцистеин устраняли инфаркт-лимитирующий эффект гормона [28]. Эти данные демонстрируют, что инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина связан с увеличением продукции АФК, активацией ПКС и NOS. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (25 мин) и реперфузию (120 мин) [37]. Окситоцин (30 нг/кг внутривенно) уменьшал размер инфаркта на 70%. Атосибан устранял этот эффект пептида. Также действовал L-NAME. Анантин

(1,2 мг/кг), ингибитор рецепторов предсердного натрийуретического пептида (ПНП), устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [37]. ПНП способствует повышению толерантности сердца к И/Р за счет активации NOS, синтеза цГМФ и последующей активации ПКГ [38]. Можно предположить, что кардиопротекторный эффект окситоцина осуществляется за счет активации сигнального пути: ОР/ПНП/ПНП рецептор/NOS/NO/гуанилилциклаза/цГМФ/ПКГ. Рецептор ПНП сам является гуанилилциклазой [38], поэтому возможен следующий сигнальный путь без NOS: ОР/ПНП/ПНП рецептор/цГМФ/ПКГ.

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Окситоцин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект при реперфузии сердца. Этот эффект не проявлялся после предварительной блокады митохондриальных K_{АТФ}-каналов и NOS [30]. Индометацин, ингибитор циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 также устраняли кардиопротекторный эффект пептида [30]. Представленные данные демонстрируют, что в кардиопротекторном эффекте пептида задействованы не только митохондриальные K_{АТФ}-каналы, NOS, но, возможно, и циклооксигеназа-2. Показано, что окситоцин предупреждает реперфузионное повреждение сердца крысы *in vitro* [32, 33]. Ингибитор PI3K вортманнин и PD98059, ингибитор ERK1/2, устраняли инфаркт-лимитирующий эффект пептида при реперфузии [32]. Блокада митохондриальных K_{АТФ}-каналов и NOS приводила к устранению инфаркт-лимитирующего эффекта гормона при реперфузии сердца [33]. AG490, ингибитор JAK/STAT3, устранял кардиопротекторный эффект окситоцина [33]. Эти данные демонстрируют, что в кардиопротекторном эффекте окситоцина при реперфузии участвуют не только митохондриальные K_{АТФ}-каналы и NOS, но и JAK/STAT3.

Показано, что окситоцин предупреждал гибель клеток H9c2 во время реоксигенации [31]. Пептид индуцировал кратковременный всплеск продукции АФК в условиях нормоксии, но ингибировал продукцию АФК в условиях аноксии / реоксигенации. Кроме того, окситоцин индуцировал фосфорилирование eNOS, Akt, ERK1/2 [31], что косвенно указывает на участие этих ферментов в цитопротекторном эффекте окситоцина. Цитопротекторный эффект гормона не проявлялся в условиях блокады PI3K, ингибирования ПКГ и блокады гуанилилциклазы [31]. Эти данные убедительно демонстрируют участие PI3K, ПКГ и гуанилилциклазы в цитопротекторном эффекте окситоцина при реоксигенации клеток H9c2. Очевидно, что реализуется сигнальный путь: гуанилилциклаза/цГМФ/ПКГ.

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [39]. Компаунд 48/80, который вызывает дегрануляцию тучных клеток, вводили внутривенно перед И/Р. Компаунд 48/80 усиливал И/Р повреждение сердца, активировал экспрессию транскрипционного фактора NF κ B. Окситоцин (100 нг/кг) вводили внутривенно перед И/Р. Гормон уменьшал размер инфаркта на 20%, снижал частоту возникновения желудочковых аритмий, увеличивал ФВЛЖ, уменьшал отек миокарда. Кардиопротекторный эффект пептида сохранялся в условиях дегрануляции тучных клеток. Окситоцин ингибировал дегрануляцию тучных клеток и супрессировал экспрессию NF κ B [39].

Как мы уже отмечали выше, гипоксия / реоксигенация индуцирует пироптоз клеток H9c2 [35]. Окситоцин

ингибировал пироптоз этих клеток. Ингибитор АМРК комплаунд С устранял антипироптотический эффект пептида. Также действовал индуктор пироптоза нигерицин [35]. Следовательно, антипироптотический эффект пептида связан с активацией АМРК.

Представленные данные демонстрируют, что кардиопротекторный эффект окситоцина связан с активацией следующих ферментов: ПКС, Р1ЗК, Akt, Р1ЗК, АМРК, ERK1/2, Jak, eNOS, PKG, гуанилилциклаза. Конечным эффектором, обеспечивающим толерантность сердца к И/Р после стимуляции ОР, по всей видимости, являются митохондриальные K_{ATP} -каналы или МРТ-пора. В инфаркт-лимитирующем эффекте гормона могут принимать участие ПНП, VEGF, STAT3.

Нерешенные вопросы

Многие вопросы, касающиеся окситоцина и ОР, еще ждут своего ответа. Неизвестно, как влияет окситоцин на смертность животных с экспериментальным ИМ. Неясна роль пептида в кардиопротекторном эффекте дистантного пре- и посткондиционирования, в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии, в регуляции устойчивости сердца к стресс-индуцированному повреждению. Неизвестно, может ли хроническая стимуляция ОР предупредить развитие постинфарктного ремоделирования. Многие вопросы, касающиеся внутриклеточного сигналинга кардиопротекторного эффекта окситоцина, пока остаются без ответа. Так, известно, что ОР относится к G белок-сопряженным рецепторам, сигнал от ОР в клетку передается с помощью G белков: G_q , G_i , G_o [40]. Какую из этих белков участвует в кардиопротекторном эффекте

окситоцина, неизвестно. Выше мы сообщали, что гормон может предотвращать апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов, а то, как он влияет на другие регулируемые формы гибели кардиомиоцитов (ферроптоз, аутофагию, некроптоз), неизвестно. Список подобных вопросов можно продолжить.

Заключение

Представленные данные демонстрируют, что активация ОР повышает толерантность сердца к И/Р. Окситоцин способен избирательно повышать устойчивость сердца к действию реперфузии, что делает его перспективным соединением для терапии ОИМ при ЧКВ, по крайней мере, у больных мужского пола, поскольку у женщин гормон стимулирует сократимость матки и лактацию. Кардиопротекторный эффект гормона характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением насосной функции сердца при реперфузии, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Пептид проявляет антиапоптотический и антипироптотический эффект в условиях гипоксии / реоксигенации кардиомиоцитов.

Получены убедительные данные о том, что окситоцин и ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте Ипре и ИПост. Установлено, что в окситоцин-индуцированном повышении устойчивости сердца к И/Р участвуют следующие ферменты: eNOS, PKG, ПКС, Р1ЗК, АМРК, Akt, ERK1/2, Jak, гуанилилциклаза. Наиболее вероятными конечными эффекторами в кардиопротекторной эффекте стимуляции ОР являются митохондриальные K_{ATP} -каналы или МРТ-пора. В инфаркт-лимитирующем эффекте гормона могут быть вовлечены ПНП, VEGF, STAT3.

Литература / References

- Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Infarct myocardia 2-type: special features of diagnostics in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):75–82. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82.
- Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46.
- Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khaliq F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a Third World Country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt B):102049. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102049.
- Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.10.020.
- Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000461.
- Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36500. DOI: 10.1097/MD.00000000000036500.
- Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122368.
- Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on Acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt A):102030. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102030.
- McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(2):133–135. DOI: 10.1093/ehjci/jej159.
- Oliver G., Schäfer E.A. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs: Preliminary communication. *J. Physiol.* 1895;18(3):277–279. DOI: 10.1113/jphysiol.1895.sp000565.
- Camerino C. The long way of oxytocin from the uterus to the heart in 70 years from its discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2556. DOI: 10.3390/ijms24032556.
- Du Vigneaud V., Ressler C., Trippet S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J. Biol. Chem.* 1953;205(2):949–957.
- Gutkowska J., Jankowski M., Lambert C., Mukaddam-Daher S., Zingg H.H., McCann S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94(21):11704–11709. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704.
- Jankowski M., Wang D., Hajjar F., Mukaddam-Daher S., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(11):6207–6211. DOI: 10.1073/pnas.110137497.
- Thibonnier M., Conarty D.M., Preston J.A., Plesnicher C.L., Dweik R.A., Erzurum S.C. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology*. 1999;140(3):1301–1309. DOI: 10.1210/endo.140.3.6546.
- Jankowski M., Hajjar F., Kawas S.A., Mukaddam-Daher S., Hoffman G., McCann S.M., Gutkowska J. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95(24):14558–14563. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14558.
- Wsol A., Kasarello K., Kuch M., Gala K., Cudnoch-Jedrzejewska A. Increased activity of the intracardiac oxytocinergic system in the development of postinfarction heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:3652068. DOI: 10.1155/2016/3652068.

18. Ondrejčáková M., Ravingerova T., Bakos J., Pancza D., Jezova D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009;87(2):137–142. DOI: 10.1139/Y08-108.
19. Kobayashi H., Yasuda S., Bao N., Iwasa M., Kawamura I., Yamada Y. et al. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009;54(6):510–519. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181bfac02.
20. Houshmand F., Faghihi M., Zahediasl S. Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. *Peptides.* 2009;30(12):2301–2308. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.09.010.
21. Authier S., Tanguay J.F., Geoffroy P., Gauvin D., Bichot S., Ybarra N. et al. Cardiovascular effects of oxytocin infusion in a porcine model of myocardial infarct. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010;55(1):74–82. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181c5e7d4.
22. Alizadeh A.M., Faghihi M., Sadeghipour H.R., Mohammadghasemi F., Imani A., Houshmand F. et al. Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides.* 2010;31(7):1341–1245. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.04.012.
23. Alizadeh A.M., Faghihi M., Sadeghipour H.R., Mohammadghasemi F., Khorri V. Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. *Regul. Pept.* 2011;167(1):86–90. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.11.004.
24. Anvari M.A., Imani A., Faghihi M., Karimian S.M., Moghimian M., Khansari M. The administration of oxytocin during early reperfusion, dose-dependently protects the isolated male rat heart against ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;682(1–3):137–141. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.029.
25. Das B., Sarkar C. Is preconditioning by oxytocin administration mediated by iNOS and/or mitochondrial K(ATP) channel activation in the *in vivo* anesthetized rabbit heart? *Life Sci.* 2012;90(19–20):763–769. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.030.
26. Alizadeh A.M., Faghihi M., Khorri V., Sohanaki H., Pourkhalili K., Mohammadghasemi F. et al. Oxytocin protects cardiomyocytes from apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rat heart: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and permeability transition pore. *Peptides.* 2012;36(1):71–77. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.023.
27. Ondrejčáková M., Barancik M., Bartekova M., Ravingerova T., Jezova D. Prolonged oxytocin treatment in rats affects intracellular signaling and induces myocardial protection against infarction. *Gen. Physiol. Biophys.* 2012;31(3):261–270. DOI: 10.4149/gpb_2012_030.
28. Faghihi M., Alizadeh A.M., Khorri V., Latifpour M., Khodayari S. The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides.* 2012;37(2):314–319. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.08.001.
29. Wang M., Zhou R., Xiong W., Wang Z., Wang J., He L. et al. Oxytocin mediated cardioprotection is independent of coronary endothelial function in rats. *Peptides.* 2020;130:170333. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170333.
30. Imani A., Khansari M., Azizi Y., Rakhshan K., Faghihi M. Stimulation of oxytocin receptor during early reperfusion period protects the heart against ischemia/reperfusion injury: the role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, nitric oxide, and prostaglandins. *Acta Med. Iran.* 2015;53(8):491–500.
31. Gonzalez-Reyes A., Menaouar A., Yip D., Danalache B., Plante E., Noisieux N. et al. Molecular mechanisms underlying oxytocin-induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia-reperfusion. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;412:170–181. DOI: 10.1016/j.mce.2015.04.028.
32. Polshakan M., Jamialahmadi K., Khorri V., Alizadeh A.M., Saeidi M., Ghayour-Mobarhan M. et al. RISK pathway is involved in oxytocin postconditioning in isolated rat heart. *Peptides.* 2016;86:55–62. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.10.001.
33. Polshakan M., Khorri V., Alizadeh A.M., Ghayour-Mobarhan M., Saeidi M., Jand Y. et al. The SAFE pathway is involved in the postconditioning mechanism of oxytocin in isolated rat heart. *Peptides.* 2019;111:142–151. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.04.002.
34. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomezyanov A.V., Ryabov V.V., Kurbatov B.K. et al. Pyroptosis is a drug target for prevention of adverse cardiac remodeling: The crosstalk between pyroptosis, apoptosis, and autophagy. *J. Biomed. Res.* 2022;36(6):375–389. DOI: 10.7555/JBR.36.20220123.
35. Yao M., Wang Z., Jiang L., Wang L., Yang Y., Wang Q., et al. Oxytocin ameliorates high glucose- and ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by suppressing pyroptosis via AMPK signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2022;153:113498. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113498.
36. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: An overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/1570161119666201120160619.
37. Houshmand F., Faghihi M., Zahediasl S. Role of atrial natriuretic peptide in oxytocin induced cardioprotection. *Heart Lung Circ.* 2015;24(1):86–93. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.023.
38. Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Y., Mukhomezyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S. et al. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2021;26(2):131–148. DOI: 10.1177/1074248420952243.
39. Xiong W., Yao M., Zhou R., Qu Y., Yang Y., Wang Z. et al. Oxytocin ameliorates ischemia/reperfusion-induced injury by inhibiting mast cell degranulation and inflammation in the rat heart. *Biomed. Pharmacother.* 2020;128:110358. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110358.
40. Stadler B., Whittaker M.R., Exintaris B., Middendorff R. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:565731. DOI: 10.3389/fendo.2020.565731.

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К., Кан А., Слидневская А.С. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Mukhomezyanov A.V., Podoksenov Yu.K., Kan A., Slidnevskaya A.S. – literature search, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission.

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

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Слидневская Алиса Сергеевна, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alisa S. Slidnevskaya, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Received 22.12.2023;

review received 26.02.2024;

accepted for publication 13.03.2024.

Поступила 22.12.2023;
рецензия получена 26.02.2024;
принята к публикации 13.03.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581>
УДК 616.127-005.8:615.832.9.036

Роль терапевтической гипотермии в снижении реперфузионного повреждения у пациентов со STEMI: нарративный обзор

Ю.И. Богданов, А.Е. Баев, В.В. Рябов, С.Е. Пекарский, Е.С. Гергерт,
Р.М. Громовой, М.Г. Тарасов, С.М. Султанов, И.В. Суслов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Несмотря на своевременную реперфузию, 7–10% пациентов с инфарктом миокарда умирают во время госпитализации, и у 23% выживших развивается сердечная недостаточность в течение одного года. Реперфузионное повреждение в большой степени ответственно за финальный размер инфаркта. Несмотря на прогресс в реваскуляризации миокарда, профилактика и лечение реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда не является успешной в клинической практике. Гипотермия может уменьшить реперфузионное повреждение, тем самым улучшить выживаемость и снизить количество осложнений при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова:	реперфузионное повреждение; инфаркт миокарда; гипотермия; первичное чрескожное коронарное вмешательство; тромбоаспирация.
Финансирование:	авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Для цитирования:	Богданов Ю.И., Баев А.Е., Рябов В.В., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Громовой Р.М., Тарасов М.Г., Султанов С.М., Суслов И.В. Роль терапевтической гипотермии в снижении реперфузионного повреждения у пациентов со STEMI. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):19–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581 .

The role of therapeutic hypothermia in reducing of the reperfusion injury in patients with STEMI: narrative review

Yury I. Bogdanov, Andrey E. Baev, Vyacheslav V. Ryabov, Stanislav E. Pekarsky, Egor S. Gergert, Roman M. Gromovoy, Mikhail G. Tarasov, Syrgak M. Sultanov, Ivan V. Suslov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Despite timely coronary reperfusion, about 7% of patients with acute myocardial infarction die during hospitalization and around 23% survivors develop heart failure within one year. Reperfusion injury is largely responsible for the final infarct size. Although, there is some progress in myocardial revascularization, prevention and treatment of the reperfusion injury in myocardial infarction patients is not successful enough in clinical practice. Hypothermia can reduce reperfusion injury and improve survival and reduce the number of complications in patients with myocardial infarction.

✉ Богданов Юрий Игоревич, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Keywords:	reperfusion injury; myocardial infarction; hypothermia; primary percutaneous coronary intervention; thrombus aspiration.
Funding:	authors have no financial interest in any mentioned materials or methods.
For citation:	Bogdanov Yu.I., Baev A.E., Ryabov V.V., Pekarsky S.E., Gergert E.S., Gromovoy R.M., Tarasov M.G., Sultanov S.M., Suslov I.V. The role of therapeutic hypothermia in reducing of the reperfusion injury in patients with STEMI. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):19–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581 .

Введение

Влияние температуры на биологию человека широко изучалось, и в ряде экспериментальных исследований показано, что снижение температуры тела способно защитить ткани от повреждений [1–3]. Чтобы воспользоваться этим защитным эффектом, была разработана и апробирована на пациентах с различными заболеваниями концепция терапевтической гипотермии (ТГ). Были предложены различные уровни гипотермии, включая легкую (32–35 °С), умеренную (28–32 °С), тяжелую (20–28 °С) и глубокую (< 20 °С) [4].

Клиническое применение ТГ при острых заболеваниях в основном ограничивается легкой и умеренной гипотермией из-за технических сложностей и повышенного риска развития аритмий в более низком диапазоне температур. Между тем более глубокая ТГ применялась для защиты органов во время остановки кровообращения при операциях на сердце и аорте [5]. Успешная демонстрация ограничения травм в экспериментальных исследованиях и ранних клинических испытаниях [6] побудила исследователей использовать ТГ также для лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ). Тем не менее большая часть текущих клинических данных о роли ТГ в защите органов была получена из исследований, посвященных неврологическим повреждениям; исследования же, посвященные ишемическому повреждению миокарда, остаются ограниченными. В то время как реперфузия уже применялась для защиты мозга пациентов после реанимации, уникальность пациентов с ИМнСТ заключается в том, что гипотермия может быть применена до реперфузии ишемизированного миокарда.

Появление новых устройств и методов, позволяющих быстро охлаждать сердце, открывает двери для дискуссии о том, следует ли отдавать приоритет достижению целевой температуры или более быстрой реперфузии. В этом обзоре обобщаются текущие знания о влиянии ТГ на сердце, обсуждается ее потенциальная польза для лечения пациентов с ИМнСТ.

Нарушения ритма, связанные с терапевтической гипотермией

Снижение частоты сердечных сокращений является наиболее часто сообщаемым электрофизиологическим изменением, связанным с ТГ как в нормальном, так и в ишемизированном сердце [7]. В дополнение к урежению ритма скорость проведения по предсердиям и желудочкам, по-видимому, снижается при гипотермии, что выражается в удлинении интервалов PR, QRS и QT [8]. Хотя не известно, действительно ли более низкая частота сердечных сокращений в этом исследовании способствовала хорошему исходу, или это просто отражало меньшее повреждение миокарда.

Зубец J является характерным изменением электрокардиограммы (ЭКГ), обнаруживаемым у некоторых па-

циентов при гипотермии. До 30% пациентов после внебольничной остановки сердца имели зубцы J во время ТГ. Было обнаружено, что их распространенность выше у пациентов с ИМнСТ [9]. При случайной гипотермии волна J чаще наблюдалась у пациентов с более низкой температурой тела [10], что свидетельствует о температурно-зависимом увеличении ее появления.

Интересно, что также наблюдалась обратная корреляция между температурой и размером волны J. Эти изменения ЭКГ иногда напоминают таковые при ИМнСТ. Фактически C.L. Rolfast и соавт. [9] сообщили об изменениях сегмента ST во время ТГ у некоторых пациентов с внебольничной остановкой сердца, у которых отсутствовала окклюзия коронарных артерий, что было подтверждено коронарографией.

Потенциальное увеличение частоты предсердных и желудочковых аритмий было проблемой для применения ТГ у пациентов с ИМнСТ. В пилотном исследовании COOL AMI EU, в котором использовался эндоваскулярный метод охлаждения, частота фибрилляции предсердий была выше в группе ТГ (32%) по сравнению с контрольной группой (8%, $p = 0,07$) [11]. Используя свиней, M. Manning и соавт. обнаружили, что ТГ удлиняет эффективный предсердный рефрактерный период при 33 °С, что сопровождается усилением фибрилляции предсердий, индуцированной кардиостимуляцией. Однако уровень калия в сыворотке снижался во время гипотермии в этом исследовании, что свидетельствует о потенциальном влиянии дисрегуляции электролитов [12].

Напротив, в ретроспективном анализе исследования TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT (TTM) ТГ не была связана с частотой фибрилляции предсердий у пациентов с впервые возникшим ИМнСТ [13]. Комбинированный анализ исследований RAPID MI-ICE и CHILL-MI также не выявил различий в частоте возникновения фибрилляции предсердий. В пределах температурного диапазона, используемого в исследованиях гипотермии при ИМнСТ, не было зарегистрировано значительного увеличения частоты желудочковых аритмий [11], что согласуется с исследованиями на животных [14]. В совокупности легкая ТГ, по-видимому, не приводит к значительному увеличению частоты аритмий у пациентов с ИМнСТ в целом, что может наблюдаться в субпопуляции пациентов, более склонных к развитию аритмий, таких как пациенты с электролитными нарушениями. Поскольку гипотермия может нарушить регуляцию электролитного баланса за счет сдвига объема жидкости и снижения почечной экскреции [15], очень важен тщательный мониторинг электролитов.

Влияние гипотермии на функцию сердца

Несколько исследований *ex vivo* воспроизводимо показали, что гипотермия повышала сократительную способность сердца на здоровом сердце [16]. Однако несмотря

на повышение сократимости, потребление кислорода миокардом оставалось одинаковым и поэтому считалось, что гипотермия улучшает энергетическую эффективность миокарда [16]. Увеличение сократимости сопровождалось удлинением систолического времени [16], что приводило к задержке достижения конечной систолы во время фазы изгнания из желудочков. Из-за продолжительной систолы систолические функциональные параметры, которые включают компонент времени (например, максимальное dP/dt , скорость тканевого доплера), не обязательно указывают на улучшение, тогда как независимые от времени параметры сократимости (E_{max} или наклон отношения конечного систолического давления к объему в целом) показали увеличение [7, 16]. Имеются некоторые противоречивые результаты исследований *in vivo*, демонстрирующие снижение ударного объема или сердечного выброса [17], но это, вероятно, было связано со сложными биологическими взаимодействиями, такими как нейромодуляция [18] и изменение сосудистого сопротивления [19].

Как обсуждалось выше, частота сердечных сокращений замедляется при ТГ и помогает компенсировать сокращение времени диастолы, связанное с удлинением систолы. Но даже при более низкой частоте сердечных сокращений диастолические функциональные параметры обычно нарушаются в условиях гипотермии. Как активная релаксация, так и жесткость левого желудочка, оцениваемая по конечному диастолическому давлению в левом желудочке, могут нарушаться при охлаждении [7]. Жесткость миокарда, связанная с более низкой температурой миокарда, может быть причиной увеличения конечно-систолической и конечно-диастолической эластичности. В то же время увеличение частоты сердечных сокращений с помощью электрокардиостимуляции ухудшает систолическую функцию, а также диастолическую дисфункцию. Эти результаты свидетельствуют о механистической важности удлиненной систолы для поддержания систолической функции.

Имеются ограниченные данные о влиянии гипотермии на сердечную функцию при ишемии миокарда, но они свидетельствуют о том, что функциональные изменения в ответ на гипотермию в целом сходны с таковыми в нормальном сердце [20]. Интересно, что некоторые предыдущие исследования до эпохи реперфузии показали, что функция миокарда (сердечный выброс и работа левого желудочка) была лучше у животных, получавших гипотермию, после согревания по сравнению с нормотермическими животными, несмотря на отсутствие реперфузии [17]. Остается неясным, улучшают ли гипотермия и согревание сердечную функцию без коронарной реперфузии, как предполагали эти авторы, или это связано с вызванной согреванием вазодилатацией. В любом случае необходимы дополнительные данные о согревании после реперфузии, чтобы разработать соответствующие стратегии выхода при сердечной ТГ.

Таким образом, ТГ, по-видимому, оказывает положительное или, по крайней мере, нейтральное влияние на сократительную способность, но отрицательно влияет на диастолическую функцию. Тем не менее исследования, в которых изучалось влияние ТГ на функцию сердца *in vivo*, ограничены, и данные не всегда согласуются с результатами *ex vivo*. Вероятно, это связано с разницей в экспериментальных условиях, включая метод и скорость охлаждения, виды животных, анестезию и средства функциональной оценки.

Механизмы уменьшения инфаркта

Большой объем данных о защитных механизмах, связанных с гипотермией, получен в результате исследований нейронов или остановившегося сердца человека при гораздо более низких температурах. В ограниченных исследованиях изучалась защита, опосредованная легкой гипотермией, в условиях ишемии миокарда [21]. В имеющихся исследованиях сообщается о сходных механизмах в ишемизированном миокарде с теми, которые были обнаружены в исследованиях нейронов для предотвращения постреперфузионного повреждения [4]. Тем не менее ТГ можно применять до реперфузии при ИМпСТ, и она может давать дополнительную пользу, облегчая ишемию перед реперфузией, а также уменьшая реперфузионное повреждение на ранней фазе реперфузии. Далее обсуждаются возможные механизмы уменьшения размера инфаркта с помощью ТГ.

Как обсуждалось выше, ожидается, что сократительная способность сердца будет сохранена при легкой степени ТГ, тогда как энергетическая эффективность миокарда улучшится. ТГ также снижает частоту сердечных сокращений. Ожидается, что это уменьшит потребление кислорода миокардом, связанное с насосной функцией, и снизит прогрессирование ишемии. ТГ также может влиять на метаболизм сердца. Метаболизм всего тела и потребление кислорода существенно снижаются при снижении температуры [22].

Связь между температурой и потреблением кислорода, вероятно, нелинейная, с более выраженным снижением потребления кислорода в первые несколько градусов ниже нормальной температуры [23]. Ожидается, что ишемизированный миокард также следует этой взаимосвязи, и, таким образом, потребность в кислороде, а также тканевой метаболизм, вероятно, подавляются сразу после индукции ТГ. В сердце кролика начало эпикардального охлаждения перед инфарктом миокарда сохраняло тканевой аденозинтрифосфат (АТФ) и гликоген в ишемизированном миокарде через 20 мин после инфаркта миокарда [21].

Снижение метаболизма также облегчило бы клеточный ацидоз, который может вызвать гибель клеток. Тем не менее остается неясным, принесет ли и в какой степени снижение метаболизма и потребления кислорода пользу уже ишемизированному миокарду, поскольку запасы энергии, вероятно, истощаются к моменту начала ТГ, если не индцировать гипотермию сразу после начала ишемического события. Используя изолированное сердце собаки, R.N. Jones и соавт. [24] сообщили, что, несмотря на 50% снижение как утилизации АТФ, так и анаэробного гликолитического производства АТФ, энергетическую депривацию нельзя было предотвратить, и все сердца приводили к ригидным контрактурам, хотя и с некоторой задержкой в сердцах, получавших гипотермию.

Таким образом, представляется убедительным, что в защите миокарда при ишемии и реперфузионных процессах важную роль играют и другие механизмы, помимо простого снижения энергозатрат. При этом замедление использования энергии может иметь большие преимущества для пациентов с обильным коллатеральным кровоснабжением ишемизированного миокарда, пациентов с частично rekanализованными коронарными артериями или пациентов, поступивших в больницу в ранние сроки после начала ишемии.

Уменьшение реперфузионного повреждения

Согласно оценкам, реперфузионное повреждение вызывает около 50% общего повреждения миокарда при инфаркте миокарда [25]. Различные механизмы способствуют реперфузионному повреждению, и гипотермия, по-видимому, ингибирует многие из этих патологических процессов на клеточном уровне [15]. Например, было показано, что ТГ снижает клеточную кальциевую нагрузку после реперфузии [26], что вызывает некроз клеток за счет открытия переходных пор митохондриальной проницаемости. Ингибирование апоптоза, опосредованное гипотермией, было показано во многих исследованиях повреждения нейронов [27], но данные о повреждении миокарда, вызванном реперфузией, остаются недостаточными. Исследования *in vitro* с использованием клеточных линий кардиомиоцитов показывают, что ТГ подавляет апоптоз этих клеток при реперфузии после кислородно-энергетической депривации [28]. Используя изолированное сердце кролика, Х.Н. Ning и соавт. [29] сообщили о снижении апоптоза в сердцах, поддерживающих температуру 30 °С во время ишемии, по сравнению с сердцами, поддерживаемыми температурой 34 °С, но, к сожалению, это исследование не включало параметры при более высоких температурах.

При реперфузии быстро увеличивается количество свободных радикалов кислорода, что вызывает окислительный стресс в тканях, который ингибируется ТГ как в сердце, так и в нейронах. Кроме того, поддержание целостности клеточной мембраны с помощью гипотермии может предотвратить клеточный отек. Это подтверждается исследованием, в котором сообщалось об уменьшении отека миокарда после ТГ, что было обнаружено с помощью магнитно-резонансной томографии на модели реперфузии у свиней. Сообщалось также, что гипотермия подавляет постишемическое воспаление за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов и местной активации иммунных клеток [30].

Интересно, что несколько сообщений указывают на то, что гипотермия, начатая после реперфузии, не уменьшает размер инфаркта, в то время как ее инициация перед реперфузией уменьшает размер инфаркта, даже если она отсрочена от начала ишемического события [31]. Эти результаты свидетельствуют о том, что гипотермия может подготовить сердце к реперфузионному повреждению. Это может быть уникальной особенностью гипотермии, которая позволяет изменить свойства ишемической стенки миокарда, т. е. температуры, посредством эндокардиальной передачи в отсутствие коронарной реканализации, что невозможно при фармакологических подходах. Однако остается неясным, какие механизмы лежат в основе этого защитного эффекта preconditionирования, поскольку в большинстве предыдущих сообщений изучались молекулярные изменения миокарда после реперфузии.

Гипотермия при кардиогенном шоке

Как обсуждалось выше, умеренная ТГ увеличивает сократительную способность сердца. Вазоконстрикция периферических сосудов увеличивает системное сосудистое сопротивление [19] и повышает артериальное давление. Кроме того, системная гипотермия снижает метаболические потребности всего организма [32], что улучшает снабжение внутренних органов. Следовательно, гипотермия теоретически может быть подходящей

терапией кардиогенного шока. Клинические исследования пациентов с кардиогенным шоком после операции на сердце показали увеличение венозной сатурации кислорода при гипотермии, что указывает на улучшение снабжения кислородом всего организма [7]. Между тем ретроспективный анализ исследования ТТМ показал, что пациенты, которым требовались высокие дозы вазопрессоров, чаще встречались в группе целевой температуры 33 °С, чем в группе температуры 36 °С [33]. Остается неясным, характерно ли это для пациентов с кардиогенным шоком.

В недавнем рандомизированном исследовании с участием 40 пациентов с кардиогенным шоком гипотермия не улучшила клинический исход [34]. Поскольку только около половины пациентов имели кардиогенный шок, связанный с ИМпST, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, является ли гипотермия безопасной и эффективной при лечении кардиогенного шока, связанного с ИМпST.

Клинические исследования по гипотермии

Подобно доклиническим исследованиям, различные подходы и устройства использовались для контролируемого и эффективного охлаждения пациентов в клинических испытаниях, направленных на пациентов с ИМпST [11]. Идеальным методом охлаждения у больных с ИМпST был бы тот, который предлагает быстрое охлаждение с возможностью контролировать температуру тела в течение всего периода управления температурой, от начала до фазы согревания. Идеальный метод также должен быть минимально инвазивным и простым в применении, при необходимости в машине скорой помощи и без значительных побочных эффектов. Дрожь в ответ на охлаждение у бодрствующих пациентов является еще одним фактором, требующим внимания, поскольку он может значительно увеличить потребность организма в кислороде и замедлить скорость охлаждения. Противоположностью нагреванию кожи во время ТГ, по-видимому, эффективно для уменьшения озноба, что, очевидно, недоступно для методов поверхностного охлаждения и требует введения препаратов против озноба.

Н.С. Lu и соавт. [35] использовали поверхностное охлаждение и сообщили, что целевая температура 34 °С может быть достигнута в среднем за 79 мин. Хотя в ходе испытания не было обнаружено проблем с безопасностью, никаких последующих исследований не проводилось, вероятно, из-за достижений в технологии охлаждения, которые обеспечивали гораздо более быстрое охлаждение. Перитонеальное охлаждение было протестировано у 54 пациентов с ИМпST, которые были рандомизированы в группу гипотермии ($n = 28$) и группу контроля ($n = 26$). Исследование показало, что перитонеальное охлаждение обеспечивает быстрое охлаждение пациентов. Тем не менее размер инфаркта не уменьшился, хотя были отмечены некоторые опасения, связанные с повышением безопасности. Интракоронарная гипотермия – еще один инвазивный подход, который показал свою эффективность в быстром и локальном снижении температуры миокарда.

В недавнем исследовании, проведенном в Европе, 10 пациентов лечили интракоронарной гипотермией путем введения физиологического раствора комнатной температуры через просвет коронарного баллонного катетера с последующей инъекцией физиологического раствора

4 °C после реперфузии [36]. Авторы сообщили об аритмических событиях у пациентов с нижней локализацией инфаркта миокарда, но не с передним, сделав вывод, что это было безопасно и выполнимо у пациентов с передним инфарктом миокарда. В настоящее время в Европе осуществляется набор пациентов для последующих рандомизированных исследований (ожидаемый набор 200 пациентов).

Эндоваскулярное охлаждение было наиболее популярным методом в прошлых исследованиях по IMnST, вероятно, из-за его относительно быстрого охлаждения, возможного применения и отсутствия необходимости значительного количества жидкости. В некоторых из этих испытаний изучалась воспроизводимость и безопасность [37], которые были успешно подтверждены, но ни одно из последующих испытаний эффективности не смогло достичь первичных конечных точек эффективности [11].

Совсем недавно M. Daе и соавт. [38] объединили данные 6 предыдущих рандомизированных клинических исследований, в которых использовался эндоваскулярный метод охлаждения, и проанализировали размер инфаркта через 1 мес. в индивидуальном порядке. В анализ были включены 629 пациентов. Исследование показало, что у пациентов с передним инфарктом миокарда, которые были охлаждены до температуры ниже 35 °C во время реперфузии, действительно наблюдалось уменьшение размера инфаркта по сравнению с контрольной группой, в то время как в других популяциях пациентов уменьшение размера инфаркта не отмечалось. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что необходимо быстрое охлаждение до температуры ниже 35 °C, а больные с более обширным инфарктом миокарда получают наибольшую пользу от ТГ. Если 35 °C является пороговой температурой для ингибирования реперфузионного повреждения, некоторым пациентам может потребоваться дополнительное время для достижения этой точки перед реперфузией. Имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, дает ли отсрочка реперфузии на короткий период для достижения целевой температуры ниже 35 °C большую пользу, чем немедленная реперфузия.

Потенциальные причины отсутствия эффективности в клинических исследованиях

Хотя ожидается, что температура крови будет коррелировать с температурой сердца, прямой мониторинг ишемической температуры миокарда при IMnST является сложной задачей. Более того, скорость охлаждения сердца и других органов варьируется в зависимости от используемого метода. Таким образом, неубедительные результаты в вышеописанных исследованиях могут быть связаны с недостаточным снижением температуры ишемизированного миокарда в отличие от сообщаемой измеренной температуры. В отличие от экспериментов на животных измерение размера инфаркта у людей зависит от методов визуализации, и эти косвенные измерения размера инфаркта могут быть источником ошибок измерения, которые могут повлиять на результаты.

Кроме того, у некоторых пациентов с IMnST уже может быть реперфузия во время выполнения первой инъекции контрастного вещества [39]. На основании доклинических исследований и недавнего отчета M. Daе и соавт. [38] эти пациенты могут не получить пользы от ТГ, поскольку реперфузия уже произошла. Известно, что эффективность некоторых лекарств снижается при низ-

кой температуре, и эти лекарственные взаимодействия требуют особого внимания [15]. Существует вероятность того, что ТГ может иметь синергичный эффект в сочетании с другими видами терапии, направленными на уменьшение инфаркта миокарда, и эта область остается в значительной степени малоизученной.

В другом исследовании COOL-AMI быстрое внутрисосудистое охлаждение пациентов со STEMI при первичном чрескожном вмешательстве было ассоциировано с увеличением числа неблагоприятных событий по сравнению со стандартным лечением. Исследование было прекращено досрочно из-за логистических задержек, приведших к удлинению времени ишемии в исследуемой группе пациентов. Планировалось рандомизировать 500 пациентов с передним STEMI, госпитализируемых в течение 4,5 ч от начала симптомов в 22 центрах Европы, но набор был прекращен после включения 111 пациентов между апрелем 2017 г. и августом 2018 г. Оказалось, что первичная конечная точка в виде больших неблагоприятных сосудистых событий была значительно выше в группе охлаждения (8,6% по сравнению с 1,9%). Также в исследуемой группе была выше частота развития кардиогенного шока и пароксизмов фибрилляции предсердий. Общая частота развития неблагоприятных событий в группе охлаждения была значимо выше и составила 31% по сравнению с 7,5% в контрольной группе. Авторы заключили, что гипотермия в добавление к первичному чрескожному вмешательству при STEMI остается экспериментальной.

Подчеркнем, что в данном исследовании проводилась системная гипотермия с помощью системы ZOLL Proteus, состоящей из теплообменного катетера, теплообменной кассеты, температурного датчика и консоли управления. Система предназначена для достижения и поддержания температуры тела в пределах 32–37 °C. Гипотермия достигалась путем заведения теплообменного катетера в нижнюю полую вену доступом через бедренную вену. Охлажденный до целевой температуры раствор непрерывно циркулировал в катетере, тем самым охлаждая кровь, омывающую катетер, без прямого попадания охлаждающего раствора в кровотоки [40].

Ближайшие перспективы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ТГ может уменьшать ишемическое повреждение миокарда у людей. Тем не менее рандомизированные клинические исследования еще не показали обнадеживающих результатов. По сравнению с большим количеством исследований, посвященных ТГ при постреанимационных повреждениях головного мозга или защите миокарда при хирургических вмешательствах, исследований по облегчению реперфузионного повреждения миокарда проводится гораздо меньше.

Остается много вопросов, на которые можно дать лишь расплывчатые ответы относительно оптимальной целевой температуры для применения IMnST, метода оптимальной ТГ, необходимости достижения целевой температуры перед реперфузией, оптимальной продолжительности гипотермии, механизмов защиты миокарда, оптимальной целевой популяции пациентов, оптимального протокола для согревания.

Появление новых устройств, обеспечивающих более быстрое охлаждение, может помочь ответить на некоторые из этих вопросов и привести к положительным

результатам в предстоящих клинических испытаниях. В настоящее время продолжается набор пациентов в многоцентровое рандомизированное исследование EURO ICE по изучению эффективности интракоронарной гипо-

термии в клинической практике. Возможно, это исследование позволит ответить на вопрос о целесообразности применения гипотермии при остром инфаркте миокарда в реальной клинической практике.

Литература / References

- Delbridge M.S., Shrestha B.M., Raftery A.T., El Nahas A.M., Haylor J.L. The effect of body temperature in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Proc.* 2007;39(10):2983–2985. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.04.028.
- Zager R.A., Gmur D.J., Bredl C.R., Eng M.J. Degree and time sequence of hypothermic protection against experimental ischemic acute renal failure. *Circ. Res.* 1989;65(5):1263–1269. DOI: 10.1161/01.res.65.5.1263.
- Kuboyama K., Safar P., Radovsky A., Tisherman S.A., Stezoski S.W., Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* 1993;21(9):1348–1358. DOI: 10.1097/00003246-199309000-00019.
- Tissier R., Chenoune M., Ghaleb B., Cohen M.V., Downey J.M., Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc. Res.* 2010;88(3):406–414. DOI: 10.1093/cvr/cvq227.
- Engelman R., Baker R.A., Likosky D.S., Grigore A., Dickinson T.A., Shore-Lesserson L. et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass – temperature management during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015;29(4):1104–1113. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.07.011.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(8):549–556. DOI: 10.1056/NEJMoa012689.
- Post H., Schmitto J.D., Steendijk P., Christoph J., Holland R., Wachter R. et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2010;199(1):43–52. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02083.x.
- Ujhelyi M.R., Sims J.J., Dubin S.A., Vender J., Miller A.W. Defibrillation energy requirements and electrical heterogeneity during total body hypothermia. *Crit. Care Med.* 2001;29(5):1006–1011. DOI: 10.1097/00003246-200105000-00025.
- Rolfast C.L., Lust E.J., de Cock C.C. Electrocardiographic changes in therapeutic hypothermia. *Crit. Care.* 2012;16:R100. DOI: 10.1186/cc11369.
- Rankin A.C., Rae A.P. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984;289(6449):874–877. DOI: 10.1136/bmj.289.6449.874.
- Noc M., Erlinge D., Neskovic A.N., Kafedzic S., Merkely B., Zima E. et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531–e539. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00279.
- Manninger M., Alogna A., Zweiker D., Zirngast B., Reiter S., Herbst V. et al. Mild hypothermia (33°C) increases the inducibility of atrial fibrillation: An *in vivo* large animal model study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2018;41(7):720–726. DOI: 10.1111/pace.13351.
- Thomsen J.H., Hassager C., Erlinge D., Nielsen N., Horn J., Hovdenes J. et al. Atrial fibrillation following out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management – Are we giving it the attention it deserves? *Crit. Care Med.* 2016;44(12):2215–2222. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001958.
- Kudlicka J., Mlcek M., Belohlavek J., Hala P., Lacko S., Janak D. et al. Inducibility of ventricular fibrillation during mild therapeutic hypothermia: electrophysiological study in a swine model. *J. Transl. Med.* 2015;13:72. DOI: 10.1186/s12967-015-0429-9.
- Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 2009;37(7 Suppl.):S186–S202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
- Suga H., Goto Y., Igarashi Y., Yasumura Y., Nozawa T., Futaki S. et al. Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circ. Res.* 1988;63:61–71. DOI: 10.1161/01.res.63.1.61.
- Bergmann S.R., Angelakos E.T., Torres J.C. Salutary effects of moderate hypothermia on the circulatory and myocardial consequences of acute coronary occlusion in dogs. *Cryobiology.* 1985;22(6):555–568. DOI: 10.1016/0011-2240(85)90032-x.
- Hodges G.J., Ferguson S.A.H., Cheung S.S. Cardiac autonomic function during hypothermia and its measurement repeatability. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019;44(1):31–36. DOI: 10.1139/apnm-2018-0248.
- Rose J.C., McDermott T.F., Lilienfeld L.S., Porfido F.A., Kelley R.T. Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation.* 1957;15(4):512–517. DOI: 10.1161/01.CIR.15.4.512.
- Schwarzl M., Huber S., Maechler H., Steendijk P., Seiler S., Truschnig-Wilders M. et al. Left ventricular diastolic dysfunction during acute myocardial infarction: effect of mild hypothermia. *Resuscitation.* 2012;83(12):1503–1510. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.05.011.
- Simkhovich B.Z., Hale S.L., Kloner R.A. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004;9(2):83–90. DOI: 10.1177/107424840400900203.
- Fairley H.B. Metabolism in hypothermia. *Br. Med. Bull.* 1961;17:52–55. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a069865.
- Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. Deep hypothermic circulatory arrest. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(3):303–315. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.01.05.
- Jones R.N., Reimer K.A., Hill M.L., Jennings R.B. Effect of hypothermia on changes in high-energy phosphate production and utilization in total ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1982;14(3):123–130. DOI: 10.1016/0022-2828(82)90140-7.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.* 2013;123(1):92–100. DOI: 10.1172/JCI62874.
- Inoue K., Ando S., Gyuan F., Takaba T. A study of the myocardial protective effect of rapid cooling based on intracellular Ca, intracellular pH, and HSP70. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;9(5):301–306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672526/> (28.06.2023).
- Xu L., Yenari M.A., Steinberg G.K., Giffard R.G. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;22(1):21–28. DOI: 10.1097/00004647-200201000-00003.
- Krech J., Tong G., Wowro S., Walker C., Rosenthal L.M., Berger F. et al. Moderate therapeutic hypothermia induces multimodal protective effects in oxygen-glucose deprivation/reperfusion injured cardiomyocytes. *Mitochondrion.* 2017;35:1–10. DOI: 10.1016/j.mito.2017.04.001.
- Ning X.H., Chen S.H., Xu C.S., Li L., Yao L.Y., Qian K. et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J. Appl. Physiol.* 1985. 2002;92:2200–2207. DOI: 10.1152/jappphysiol.01035.2001.
- Dash R., Mitsutake Y., Pyun W.B., Dawoud F., Lyons J., Tachibana A. et al. Dose-dependent cardioprotection of moderate (32 °C) versus mild (35 °C) therapeutic hypothermia in porcine acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(2):195–205. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.056.
- Hale S.L., Dave R.H., Kloner R.A. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic. Res. Cardiol.* 1997;92(5):351–357. DOI: 10.1007/BF00788947.
- Baraka A. Influence of surface cooling and rewarming on whole-body oxygen supply-demand balance. *Br. J. Anaesth.* 1994;73(3):418–420. DOI: 10.1093/bja/73.3.418.
- Bro-Jeppesen J., Annborn M., Hassager C., Wise M.P., Pelosi P., Nielsen N. et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit. Care Med.* 2015;43(2):318–327. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000691.
- Furnau G., Beck J., Desch S., Eitel I., Jung C., Erbs S. et al. Mild hypothermia in cardiogenic shock complicating myocardial infarction – the randomized SHOCK-COOL pilot trial. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2017;129:S94. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34572-2.
- Ly H.Q., Denault A., Dupuis J., Vadeboncoeur A., Harel F., Arseneault A. et al. A pilot study: the noninvasive surface cooling thermoregulatory system for mild hypothermia induction in acute myocardial infarction (The NICAMI study). *Am. Heart J.* 2005;150:933. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.049.
- Otterspoor L.C., Van't Veer M., van Nunen L.X., Brueren G.R.G., Toniño P.A.L., Wijnbergen I.F. et al. Safety and feasibility of selective intracoronary hypothermia in acute myocardial infarction. *Eurointervention.* 2017;13(12):E1475–E1482. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00240.

37. Gotberg M., Olivecrona G.K., Koul S., Carlsson M., Engblom H., Ugan-
der M., et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovas-
cular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial
infarction. *Circ. Cardiovasc. Inte.* 2010;3(5):400–407. DOI: 10.1161/CIR-
CINTERVENTIONS.110.957902.
38. Dae M., O'Neill W., Grines C., Dixon S., Erlinge D., Noc M. et al. Effects
of endovascular cooling on infarct size in ST-segment elevation myocar-
dial infarction: A patient-level pooled analysis from randomized trials. *J.
Interv. Cardiol.* 2018;31(3):269–276. DOI: 10.1111/joic.12485.
39. Kapur N.K., Alkhouli M.A., DeMartini T.J., Faraz H., George Z.H., Good-
win M.J. et al. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients
with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.*
2019;139(3):337–346. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038269.
40. Noc M., Erlinge D., Neskovic A.N., Kafedzic S., Merkely B., Zima E. et
al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised con-
trolled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous
intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroInterven-
tion.* 2017;13(5):e531–e539. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00279.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В. предложил тему для составления обзора.
Богданов Ю.И. представил окончательный вариант рукописи.
Баев А.Е., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Громовой Р.М., Тарасов М.Г.,
Султанов С.М., Суслов И.В. отвечали за редактирование рукописи.
Все авторы дали согласие на подачу рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.

Сведения об авторах

Богданов Юрий Игоревич, канд. мед. наук, научный сотрудник, ла-
боратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского
НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабора-
торией рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского
НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

E-mail: stent111@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, замести-
тель директора по научной и лечебной работе, НИИ кардиологии Томско-
го НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий науч-
ный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ
кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Гергерт Егор Сергеевич, младший научный сотрудник, лабора-
тория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского
НИМЦ, Томск.

E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

Громовой Роман Михайлович, младший научный сотрудник, лабо-
ратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского
НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9004-4768>.

E-mail: roman.gromovoy@mail.ru.

Тарасов Михаил Георгиевич, канд. мед. наук, младший научный
сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардио-
логии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.

E-mail: m3107@rambler.ru.

Султанов Сыргак Мавланович, младший научный сотрудник, ла-
боратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томско-
го НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1569-2914>.

E-mail: omokb_onik@mail.ru.

Суслов Иван Владимирович, аспирант, лаборатория рентгенэндо-
васкулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

E-mail: straiker.acer@gmail.com.

 **Богданов Юрий Игоревич**, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Поступила 20.04.2023;
рецензия получена 26.06.2023;
принята к публикации 24.08.2023.

Information on author contributions

Ryabov V.V. proposed the review topic.
Bogdanov Y.I. compilation of the final manuscript.
Baev A.E., Pekaesky S.E., Gergert E.S., Groovy R.M., Tarasov M.G.,
Sultanov S.S., Suslov I.V. manuscript editing.
All authors gave their consent to the submission of this manuscript.

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

Information about the authors

Yury I. Bogdanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of
Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk,
<http://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of
Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk,
<http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

E-mail: stent111@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for
Scientific and Medical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС,
Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarsky, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist,
Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk
NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Egor S. Gergert, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular
Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk.

E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

Roman M. Gromovoy, Junior Research Scientist, Laboratory of
Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk,
<http://orcid.org/0000-0001-9004-4768>.

E-mail: roman.gromovoy@mail.ru.

Mikhail G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist,
Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk
NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.

E-mail: m3107@rambler.ru.

Syrgak M Sultanov, Junior Research Scientist, Laboratory of
Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk,
<http://orcid.org/0000-0002-1569-2914>.

E-mail: omokb_onik@mail.ru.

Ivan V. Suslov, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular
Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

E-mail: straiker.acer@gmail.com.

 **Yury I. Bogdanov**, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Received 20.04.2023;
review received 26.06.2023;
accepted for publication 24.08.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-25-32>
УДК 616.12-005.4-085.22:577.15

Ангиотензин 1-7 – пептид, повышающий резистентность сердца к ишемии и реперфузии: нарративный обзор

А.В. Мухомедзянов¹, С.В. Попов¹, Л.Н. Маслов¹,
Н.В. Нарыжная¹, М.А. Сиротина¹, Б.К. Курбатов¹,
А.С. Горбунов¹, М. Килин¹, А. Кан², А.В. Крылатов¹,
Ю.К. Подоксенов¹, И.В. Степанов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Обоснование. Высокая смертность среди пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) является важной проблемой современной кардиологии. В последние годы не произошло существенного снижения уровня смертности от ОИМ. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ОИМ, недостаточно эффективны, поэтому назрела необходимость в разработке принципиально новых лекарственных препаратов, способных существенно увеличить толерантность сердца к ишемии/реперфузии (И/Р). Прототипом подобных лекарственных препаратов мог бы стать пептид ангиотензин 1-7, который способен повышать толерантность сердца к И/Р за счет активации Mas-рецепторов в ткани миокарда. В формировании кардиопротекторного эффекта ангиотензина 1-7 принимают участие следующие ферменты: NO-синтаза, растворимая гуанилилциклаза, PI3-киназа, ERK1/2 киназа, Akt-киназа и, возможно, протеинкиназа G. Косвенные данные указывают на то, что гипотетическим конечным эффектором в кардиопротекторном действии ангиотензина 1-7 могут быть митохондриальные или сарколеммальные АТФ-чувствительные K⁺-каналы.

Целью данной статьи является подготовка обзора информации о роли ангиотензина 1-7 в повышении резистентности сердца к ишемии и реперфузии. Поиск литературы по данному вопросу осуществлялся в базе данных PubMed с использованием запросов “angiotensin 1-7 receptors”, “stress”, “angiotensin 1-7”, “mas receptor”, “cardioprotective effects of angiotensin 1-7”.

Ключевые слова:	сердце; ишемия; реперфузия; острый инфаркт миокарда; ангиотензин 1-7; киназы; NO-синтаза.
Финансирование:	статья подготовлена при финансовой поддержке РФФ, грант 23-65-10017. Глава, посвященная конечному эффектору, подготовлена в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксенов Ю.К., Степанов И.В. Ангиотензин 1-7 – пептид, повышающий резистентность сердца к ишемии и реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):26–33. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33 .

Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Angiotensin 1-7 – a peptide that increases the resistance of the heart to ischemia and reperfusion: narrative review

Alexandr V. Mukhomedzyanov¹, Sergey V. Popov¹, Leonid N. Maslov¹,
Natalia V. Naryzhnaya¹, Maria A. Sirotina¹, Boris K. Kurbatov¹,
Alexander S. Gorbunov¹, Mikhail Kilin¹, Artur Kan², Andrey V. Krylatov¹,
Yuri K. Podoksenov¹, Ivan V. Stepanov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Background. The high mortality rate among patients with acute myocardial infarction (AMI) is an important problem of modern cardiology. In recent years, there has not been a significant decrease in mortality in AMI. Drugs used to treat AMI are not effective enough, so there is a need to develop fundamentally new drugs that can significantly increase the heart's tolerance to ischemia/reperfusion (I/R). Angiotensin 1-7 peptide, which can increase cardiac tolerance to I/R by activating Mas receptor in myocardial tissue, could become a prototype of such drugs. The following enzymes are involved in the formation of the cardioprotective effect of angiotensin 1-7: NO-synthase, soluble guanylyl cyclase, phosphoinositide 3-kinase, extracellular signal-regulated kinases-1/2, Akt kinase and, possibly, protein kinase G. Indirect data indicate that the hypothetical end effector in the cardioprotective impact of angiotensin 1-7 could be mitochondrial or sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channel.

Aim: To review 1-7 role in increasing the heart resistance to ischemia and reperfusion. The literature search was carried out in the PubMed database with queries “angiotensin 1-7 receptors”, “stress”, “angiotensin 1-7”, “mas receptor”, “cardioprotective effects of angiotensin 1-7”.

Keywords:	heart; ischemia; reperfusion; acute myocardial infarction; angiotensin 1-7; kinases; NO-synthase.
Funding:	the article was prepared with the financial support of the Russian Science Foundation, grant 23-65-10017. The chapter on the end effector was prepared as part of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K., Stepanov I.V. Angiotensin 1-7 – a peptide that increases the resistance of the heart to ischemia and reperfusion. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):26–33. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33

Введение

В 1987 г. советский физиолог Ф.З. Меерсон постулировал существование в организме стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1]. К стресс-реализующим факторам можно отнести катехоламины, глюкокортикоиды, минералокортикоиды и ангиотензин II. К стресс-лимитирующим факторам относятся опиоидные пептиды и ангиотензин 1-7. Установлено, что ангиотензин II играет негативную роль в регуляции толерантности сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) и способствует неблагоприятному ремоделированию сердца [2, 3]. Продукт энзиматической деградации ангиотензина II – ангиотензин 1-7, напротив, повышает толерантность сердца к действию И/Р и препятствует ремоделированию сердца [4–6].

История открытия ангиотензина 1-7 и Mas-рецептора

В 1986 г. группа М. Wigler обнаружила в злокачественных клетках эпидермоидной карциномы человека (human epidermoid carcinoma) белок, названный авторами открытия Mas-окогеном (mas oncogene), который предположительно отвечал за малигнизацию клеток [7]. Этот белок был гидрофобным, состоял из 325 аминокислотных остатков и имел семь трансмембранных доменов, то есть был похож по структуре на G-белок сопряженный рецептор. В 1988 г. эта же группа установила, что Mas-белок экспрессируется клетками гиппокампа и коры головного мозга крысы [8].

В 1995 г. R. Metzger и соавт. [9] обнаружили, что Mas мРНК не только в головном мозге, но и в периферических

органах, включая сердце, поэтому они стали называть Mas-белок не онкогеном, а протоонкогеном, тем самым подчеркивая, что этот белок может не вызывать малигнизацию клеток. К сожалению, исследователи не представили количественных данных по уровню Mas мРНК в органах и тканях. Присутствие Mas мРНК в миокарде было подтверждено другими исследователями [10].

Таким образом, Mas-белок пополнил список орфанных (orphan – от греч. «сирота») рецепторов, к которым не найден эндогенный агонист. В 2005 г. Mas-белок перестал быть орфанным, было обнаружено, что эндогенным агонистом Mas-рецептора является ангиотензин 1-7 [11]. Показано, что через 7 дней после перманентной (без реперфузии) коронароокклюзии уровень экспрессии Mas-белка не менялся, а через 21 день после коронароокклюзии содержание Mas-белка в миокарде крыс уменьшалось на 40% [12]. Согласно данным W. Zhao и соавт. [13], перманентная коронароокклюзия приводит к увеличению экспрессии Mas-белка в инфарктном миокарде крыс. Через 3 дня после коронароокклюзии уровень Mas-белка в миокарде увеличивается в 6 раз, на 7-й и 14-й день – в 5 раз, на 28-й день он был выше, чем у контрольных животных в 3 раза.

Присутствие Mas-белка в ткани миокарда было продемонстрировано Н. Xu соавт. [14]. Авторы сообщают, что коронароокклюзия (30 мин) и реперфузия (120 мин) не влияют на экспрессию ангиотензина 1-7 и Mas-белка в миокарде крыс [10]. К сожалению, исследователи не представили количественных данных, поскольку полученные ими сведения были основаны на результатах вестерн-блоттинга, который не позволяет давать количественную оценку экспрессии белков.

Ангиотензин 1-7 является продуктом протеолитической конверсии ангиотензинов, он был впервые обнаружен в мозге крысы в 1983 г. [15]. Концентрация ангиотензина 1-7 в сыворотке крови крыс составляет 150 нг/л (167 пмоль/л) [16]. Содержание ангиотензина 1-7 в ткани миокарда крыс определяли ELISA-наборами, оно составило 0,2 нг/мг белка [14].

Рецепторы ангиотензина 1-7

С какими G-белками сопряжен Mas-рецептор? От ответа на этот вопрос зависит понимание того, каков молекулярный механизм инфаркт-лимитирующего действие ангиотензина 1-7. Установлено, что рецепторы, обеспечивающие толерантность сердца к И/Р (опиоидные, каннабиноидные, брадикининовые, аденозиновые), сопряжены с $G_{i/o}$ -, G_q -, G_{11} -белками [17–19]. Есть данные, что Mas-рецептор сопряжен G_{11} -белком [11]. Показано, что Mas-рецептор сопряжен с $G_{q/11}$ -белками [20]. Установлено, что стимуляция Mas-рецептора приводит к активации эндотелиальной NO-синтазы [21].

Есть данные, что ангиотензин 1-7 может активировать ангиотензиновый AT_2 рецептор, который сопряжен с $G_{i/o}$ -белками [22]. Сообщают, что ангиотензин 1-7 может связываться с ангиотензиновым AT_1 рецептором, вызывая его интернализацию (инактивацию) при участии β -аррестинов, то есть проявляет свойства антагониста AT_1 рецепторов [23]. Способность ангиотензина 1-7 ингибировать AT_1 рецептор подтверждают другие исследователи [24]. Вместе с тем показано, что ангиотензин 1-7 в большой концентрации 0,5 мкмоль/л может вызывать вазоконстрикцию за счет активации AT_1 рецепторов [25].

Однако в исследованиях, выполненных *in vitro* на клетках, экспрессирующих AT_1 и AT_2 рецепторы, было

продемонстрировано, что сродство ангиотензина 1-7 к этим рецепторам в 1100 и 500 раз ниже, чем у ангиотензина II [26], поэтому маловероятно, что ангиотензин 1-7 является эндогенным антагонистом или агонистом рецепторов ангиотензина II. Исследователи не смогли получить убедительных данных о том, что ангиотензин 1-7 активирует Mas-рецептор [26]. Константа ингибирования (K_i) AT_1 рецептора ангиотензином 1-7 равна 233 нмоль, K_i для AT_2 рецептора составляет 288 нмоль [26]. Как мы уже отмечали выше, концентрация ангиотензина 1-7 в сыворотке крови крыс составляет 167 пмоль/л [16], поэтому представляется маловероятным, что эндогенный ангиотензин 1-7 может взаимодействовать с AT_1 и AT_2 рецепторами.

Таким образом, продемонстрировано, что Mas-рецептор сопряжен с $G_{q/11}$ -белками. Кардиоваскулярные эффекты эндогенного ангиотензина 1-7, по всей видимости, являются результатом активации Mas-рецептора. Однако некоторые исследователи исключают взаимодействие ангиотензина 1-7 с Mas-рецептором [26]. Маловероятно, что эндогенный ангиотензин 1-7 взаимодействует с AT_1 и AT_2 рецепторами, поскольку имеет низкую аффинность к этим рецепторам. Инъекция экзогенного ангиотензина 1-7 может привести к стимуляции Mas- и AT_2 рецептора и блокаде AT_1 рецептора, поскольку вводимая доза пептида может быть достаточна для взаимодействия с тремя указанными рецепторами.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 при И/Р сердца

Изолированное перфузируемое сердце крысы было подвергнуто коронароокклюзии (15 мин) и реперфузии [27]. Ангиотензин 1-7, присутствующий в перфузионном растворе в конечной концентрации 0,22 нмоль/л, предотвращал развитие желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции. Антагонист Mas-рецептора A-779 (2 нмоль/л) устранял антиаритмический эффект ангиотензина 1-7 [27]. Изолированное сердце крысы подвергалось И/Р [28]. Пептидный агонист Mas-рецепторов CGEN-856S (40 пмоль/л) предупреждал появление реперфузионных аритмий. Перфузия изолированного сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (0,22 нмоль/л) до и после ишемии, способствовала восстановлению сократимости сердца во время реперфузии [29]. A-779 устранял инотропный эффект ангиотензина 1-7. Изолированные сердца обычных мышей и сердца мышей с нокаутом Mas-рецептора были подвергнуты И/Р. Оказалось, что сердца мышей, лишенных Mas-рецептора, более чувствительные к И/Р, чем сердца обычных мышей [30]. Следовательно, эндогенный ангиотензин 1-7 обеспечивает толерантность сердца к И/Р. Изолированное сердце крысы подвергали И/Р [31].

Предварительная перфузия сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (1 нмоль/л), способствовала восстановлению сократимости сердца во время реперфузии [31]. Изолированные сердца спонтанно гипертензивных крыс (spontaneously hypertensive rats, SHR) с сахарным диабетом подвергали И/Р [32]. Предварительное внутривенное введение крысам ангиотензина 1-7 (576 мкг/кг = 640 нмоль/кг) способствовало восстановлению сократимости сердца при реперфузии [32].

Сообщают, что введение *per os* ангиотензина 1-7 (30 мкг/кг) в растворе гидроксипропил- β -циклодекстрина вызывает уменьшение размера инфаркта у крыс с пер-

манентной коронароокклюзией, то есть без реперфузии [33]. Достоверность результата сомнительна, поскольку ферменты желудка и кишечника должны были разрушить ангиотензин 1-7. Кроме того, в большинстве случаев для ограничения размера инфаркта требуется реперфузия сердца [34].

Изолированные перфузируемые сердца крысы подвергали коронароокклюзии (15 мин) и реперфузии (30 мин) [35]. Предварительная перфузия (30 мин) сердце раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (1 нмоль/л), способствовала улучшению сократимости сердца во время реперфузии. Инъекция индометацина, ингибитор циклооксигеназы (5 мг/кг, внутривенно), перед изоляцией сердца устраняла инотропный эффект ангиотензина 1-7 [35]. Исследователи заключили, что циклооксигеназа участвует в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7. Изолированные кардиомиоциты крысы подвергали гипоксии/реоксигенации, что вызывало Ca^{2+} -перегрузку кардиомиоцитов [36]. Добавление в среду инкубации клеток ангиотензина 1-7 (10 нмоль/л) предотвращало появление Ca^{2+} -перегрузки кардиомиоцитов. Кальциевая перегрузка играет важную роль в реперфузионном повреждении сердца [34], поэтому ее уменьшение можно рассматривать как фактор, способствующий повышению толерантности сердца к И/Р.

Кардиомиобласты крыс Н9С2 подвергали воздействию гипоксии/реоксигенации [37]. Ангиотензин 1-7 (80 нмоль/л) увеличивал выживаемость клеток и ингибировал апоптоз. Изолированное сердце крысы подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [38]. Перфузия сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (10 нмоль/л), способствовала уменьшению размера инфаркта в 3 раза, уменьшала выброс креатинкиназы, увеличивала давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ), снижала реперфузионное увеличение конечного диастолического давления (КДД), увеличивала коронарный проток. Перфузию раствором, содержащим ангиотензин 1-7, начинали за 5 мин до восстановления коронарного протока и продолжали в течение 10 мин после возобновления реперфузии [38]. Следовательно, можно утверждать, что ангиотензин 1-7 предупреждает реперфузионное повреждение сердца.

Изолированное сердце крысы подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [39]. Во время возобновления коронарной перфузии сердце перфузировали (10 мин) раствором, содержащим ангиотензин 1-7, что приводило к уменьшению выброса из миокарда креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, маркеров некроза клеток. Перфузию раствором, содержащим ангиотензин 1-7, начинали за 5 мин до возобновления коронарной перфузии и продолжали в течение 10 мин после возобновления коронарного протока. Блокаторы Mas-рецептора (A779 и D-Pro⁷- ангиотензин 1-7) устраняли кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 [39]. Представленные данные указывают на то, что активация Mas-рецепторов повышает толерантность сердца к реперфузии.

У крыс воспроизводили 30-минутную коронароокклюзию и последующую реперфузию [5]. Избыточную экспрессию Mas-рецептора в ткани миокарда обеспечивали с помощью инъекции лентивируса в левый желудочек. Повышенная экспрессия Mas-рецептора вызывала улучшение сократимости левого желудочка во время реперфузии [5].

Таким образом, получены данные о том, что экзогенный ангиотензин 1-7 вызывает увеличение толерантно-

сти сердца к ишемии и реперфузии за счет активации Mas-рецептора. Способность ангиотензина 1-7 предупреждать реперфузионное повреждение кардиомиоцитов и улучшать восстановление сократимости сердца при реперфузии указывает на то, что агонисты Mas-рецептора могут найти применение в профилактике реперфузионных повреждений сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ).

Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что почти все исследования с использованием ангиотензина 1-7 выполнены *in vitro*. По всей видимости, это связано с тем, что ангиотензин 1-7 в крови подвергается быстрому энзиматическому гидролизу. На наш взгляд, применение в клинической практике могут найти энзимостойчивые пептидные аналоги ангиотензина 1-7 или непептидные агонисты Mas-рецептора.

Роль киназ и NO-синтаз в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7

Известно, что в инфаркт-лимитирующем эффекте пре- и посткондиционирования важную роль играют следующие киназы: протеинкиназа С (ПКС), фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), киназа-1/2, регулируемая внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinases-1/2, ERK1/2), митоген-активируемая протеинкиназа киназа-1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase-1/2, MEK1/2), Акт-киназа, 5'-аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase, AMPK), протеинкиназа G (PKG), Янус-киназа 2 (Janus kinase-2, JAK2) [17]. Есть данные о том, что активация NO-синтазы также повышает толерантность сердца к И/Р [17]. Можно было предположить, что эти же киназы и NO-синтазы участвуют в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7.

В 1996 г. было показано, что ангиотензин 1-7 (3 мкмоль/л) вызывает дилатацию изолированных коронарных артерий собаки за счет активации NO-синтазы при участии эндогенного брадикинина, поскольку антагонист брадикининовых В2-рецепторов Ноле 140 устраняет вазодилатацию [40]. Ангиотензин 1-7 (1–10 мкмоль/л) усиливал продукцию супероксидного радикала и NO изолированными эндотелиоцитами [41]. Следует отметить, что исследователи использовали высокие концентрации ангиотензина 1-7 (1–10 мкмоль/л), в которых он может взаимодействовать с AT_1 и AT_2 рецепторами [26], поэтому осталось неясным, является ли вазодилатация следствием активации Mas-рецептора или результатом взаимодействия ангиотензина 1-7 с AT_1 и AT_2 рецепторами.

Было обнаружено, что ангиотензин 1-7 (100 нмоль/л) усиливает продукцию NO изолированными эндотелиоцитами [21]. Антагонист Mas-рецептора А-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, увеличение продукции NO связано с активацией Mas-рецептора. Сообщают, что ангиотензин 1-7 (10 нмоль/л) стимулирует продукцию NO изолированными кардиомиоцитами за счет стимуляции Mas-рецептора и активации эндотелиальной NO-синтазы [42, 43].

Следовательно, стимуляция Mas-рецептора приводит к усилению продукции NO кардиомиоцитами и эндотелиоцитами. Сообщают, что NO-синтаза принимает участие в кардиопротекторном эффекте эндогенного ангиотензина 1-7 [38]. В какой мере кардиопротекторный

эффект экзогенного ангиотензина 1-7 зависит от стимуляции NO-синтазы, неизвестно. В исследовании, выполненном на изолированных кардиомиоцитах, было определено, что ангиотензин 1-7 активирует NO-синтазу и стимулирует синтез цГМФ растворимой гуанилилциклазой [44]. цГМФ является активатором PKG, которая обеспечивает толерантность сердца к И/Р [17]. Пр продемонстрировано, что ангиотензин 1-7 (10 мкмоль/л) стимулирует синтез оксида азота в изолированных кардиомиоцитах крысы [45]. Антагонист Mas-рецептора A-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, стимуляция Mas-рецептора приводит к активации синтеза NO кардиомиоцитами.

Сообщают, что внутривенное введение крысам ангиотензина 1-7 (8 пмоль/кг = 7,2 мкг/кг) приводит к стимуляции JAK2, Akt и PI3K в миокарде крыс [46]. Эти киназы обеспечивают толерантность сердца к И/Р [17]. Стимуляция Akt и PI3K происходит за счет активации Mas-рецептора, а активация JAK2 за счет активации AT₁-рецептора. Как мы уже сообщали выше, ангиотензин 1-7 имеет низкое сродство к AT₁ рецептору [26], поэтому для стимуляции AT₁ рецептора требуется доза ангиотензина 1-7 более 233 нмоль/кг. Осталось неясным, как ангиотензин 1-7 в столь малой дозе (8 пмоль/кг) может стимулировать AT₁ рецептор.

Эта же группа исследователей сообщила, что ангиотензин 1-7 (0,08–800 пмоль/кг) не влияет на активность ERK1/2 в миокарде крыс, но в дозе 8 пмоль/кг вызывает фосфорилирование signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [47], который обеспечивает толерантность сердца к И/Р [17]. Показано, что антагонист Mas-рецепторов D-Ala⁷-ангиотензин 1-7 (80 пмоль/кг) не влияет на ангиотензин 1-7 индуцированное фосфорилирование STAT3. Однако лозартан, антагонист AT₁-рецептора, устраняет указанный эффект ангиотензина 1-7 [47]. Учитывая низкое сродство ангиотензина 1-7 к AT₁ рецептору, достоверность полученных данных вызывает сомнения. Показано, что внутривенное введение ангиотензина 1-7 (6 мкг/кг/ч) приводит к активации PI3K, NO-синтазы и Akt в ткани миокарда [48].

Ангиотензин 1-7 (500 нмоль/л) активирует ERK1/2 в клетках H9C2 [49]. Эта концентрация достаточна для стимуляции Mas-, AT₁ и AT₂ рецепторов [26], поэтому осталось неясным, с активацией какого рецептора связан указанный эффект ангиотензина 1-7. В исследовании, выполненном на клетках 293T, экспрессирующих Mas-рецептор, было продемонстрировано, что ангиотензин 1-7 (1 мкмоль/л) активирует ERK1/2 [50]. Исследователи утверждают, что этот эффект связан с активацией Mas-рецептора [50]. Осталось неясным, если эффект действительно связан с активацией Mas-рецептора, зачем нужно было использовать столь высокую концентрацию ангиотензина 1-7.

Литература / References

1. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и проблема профилактики аритмии. *Кардиология*. 1987;27(7):5–12. Meerson F.Z. Stress-limiting systems and the problem of protection against arrhythmias. *Kardiologija*. 1987;27(7):5–12. (In Russ.).
2. Nakano Y., Matoba T., Tokutome M., Funamoto D., Katsuki S., Ikeda G. et al. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2016;6:29601. DOI: 10.1038/srep29601.

Ангиотензин 1-7 (100 нмоль/л) активирует NO-синтазу и PI3K в изолированных кардиомиоцитах [51]. Способность ангиотензина 1-7 (1 мкмоль/л) стимулировать PI3K была продемонстрирована на клетках H9C2 [52]. Антагонист Mas-рецептора A-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, активация Mas-рецептора приводит к стимуляции PI3K.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что активация Mas-рецептора может способствовать увеличению толерантности сердца к И/Р за счет стимуляции NO-синтазы, PI3K, Akt и, возможно, ERK1/2 и PKG. Остается неясной роль AMPK и PKC в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7.

Гипотетический конечный эффектор ангиотензина 1-7

Гипотетическим конечным эффектором ишемического пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные (K_{АТФ}) K⁺-каналы и переходная пора митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, МРТ-пора) [17]. Были основания полагать, что какие-то из этих структур принимают участие в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7. Сообщают, что антиноцицептивный эффект ангиотензина 1-7 при периферическом введении связан с активацией NO-синтазы, растворимой гуанилилциклазы и K_{АТФ}-каналов [53]. Подобные молекулярные структуры присутствуют в ткани миокарда, поэтому логично предположить, что они ответственны за кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7. Это предположение нуждается в экспериментальном подтверждении. Данные о способности ангиотензина 1-7 оказывать влияние на состояние МРТ-поры отсутствуют.

Заключение

Представленные данные указывают на то, что ангиотензин 1-7 может предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Ангиотензин 1-7 не только предотвращает гибель кардиомиоцитов, но и улучшает сократимость сердца во время реперфузии, поэтому можно говорить о перспективах применения его энзимостойчивых аналогов в клинической практике при лечении ОИМ.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 связан с активацией Mas-рецептора, который сопряжен с G_{q/11}-белками. В кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7 участвуют следующие ферменты: NO-синтаза, растворимая гуанилилциклаза, PI3K, Akt, возможно, PKG и ERK1/2. Роль PKC и AMPK в этом эффекте не изучена. Молекулярная природа конечного эффектора инфаркт-лимитирующего действия ангиотензина 1-7 не выяснена. Возможно, этим конечным эффектором является сарколеммальный K_{АТФ}-канал или митохондриальный K_{АТФ}-канал.

3. Jugdutt B.I., Jelani A., Palaniyappan A., Idikio H., Uweira R.E., Menon V. et al. Aging-related early changes in markers of ventricular and matrix remodeling after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction in the canine model: effect of early therapy with an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Circulation*. 2010;122(4):341–351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948190.
4. Andrä M., Russ M., Jauk S., Lamacie M., Lang I., Arnold R. et al. Antioxidant solution in combination with angiotensin-(1-7) provides myocardial protection in langendorff-perfused rat hearts. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:2862631. DOI: 10.1155/2020/2862631.
5. Zhou G., Fan L., Li Z., Li J., Kou X., Xiao M et al. G protein-coupled

- receptor MAS1 induces an inhibitory effect on myocardial infarction-induced myocardial injury. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022;207:72–80. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.163.
6. Sykora M., Kratky V., Kopkan L., Tribulova N., Szeiffova Bacova B. Anti-fibrotic potential of angiotensin (1-7) in hemodynamically overloaded rat heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3490. DOI: 10.3390/ijms24043490.
 7. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell.* 1986;45(5):711–719. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
 8. Young D., O'Neill K., Jessell T., Wigler M. Characterization of the rat mas oncogene and its high-level expression in the hippocampus and cerebral cortex of rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;85(14):5339–5342. DOI: 10.1073/pnas.85.14.5339.
 9. Metzger R., Bader M., Ludwig T., Berberich C., Bunnemann B., Ganzen D. Expression of the mouse and rat mas proto-oncogene in the brain and peripheral tissues. *FEBS Lett.* 1995;357(1):27–32. DOI: 10.1016/0014-5793(94)01292-9.
 10. Soltan F., Esmaili Dahej M., Yadegari M., Moradi A., Hafizi Barjin Z., Safari F. Resveratrol confers protection against ischemia/reperfusion injury by increase of angiotensin (1-7) expression in a rat model of myocardial hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78(1):e55–e64. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001035.
 11. Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M. et al. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation.* 2005;111(14):1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
 12. Dias-Peixoto M.F., Ferreira A.J., Almeida P.W., Braga V.B., Coutinho D.C., Melo D.S. et al. The cardiac expression of Mas receptor is responsive to different physiological and pathological stimuli. *Peptides.* 2012;35(2):196–201. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.022.
 13. Zhao W., Zhao T., Chen Y., Sun Y. Angiotensin 1-7 promotes cardiac angiogenesis following infarction. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015;13(1):37–42. DOI: 10.2174/1570161113119990006.
 14. Xu H., An X., Tian J., Fu M., Wang Q., Li C. et al. Angiotensin-(1-7) protects against sepsis-associated left ventricular dysfunction induced by lipopolysaccharide. *Peptides.* 2021;144:170612. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170612.
 15. Tonnaer J.A., Engels G.M., Wiegant V.M., Burbach J.P., De Jong W., De Wied D. Proteolytic conversion of angiotensins in rat brain tissue. *Eur. J. Biochem.* 1983;131(2):415–421. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07279.x.
 16. Yu B., Chen H., Guo X.Q., Hua H., Guan Y., Cui F. et al. CIHH protects the heart against left ventricular remodeling and myocardial fibrosis by balancing the renin-angiotensin system in SHR. *Life Sci.* 2021;278:119540. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119540.
 17. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/1570161119666201120160619.
 18. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and anti-arrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016a;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
 19. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R. et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016;21(3):262–272. DOI: 10.1177/1074248415612593.
 20. Canals M., Jenkins L., Kellett E., Milligan G. Up-regulation of the angiotensin II type 1 receptor by the MAS proto-oncogene is due to constitutive activation of Gq/G11 by MAS. *J. Biol. Chem.* 2006;281(24):16757–16767. DOI: 10.1074/jbc.M601121200.
 21. Sampaio W.O., Souza dos Santos R.A., Faria-Silva R., da Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touzy R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension.* 2007;49(1):185–192. DOI: 10.1161/01.HYP.0000251865.35728.2f.
 22. Lara L.D.S., Cavalcante F., Axelband F., De Souza A.M., Lopes A.G., Caruso-Neves C. Involvement of the Gi/o/cGMP/PKG pathway in the AT2-mediated inhibition of outer cortex proximal tubule Na⁺-ATPase by Ang-(1-7). *Biochem. J.* 2006;395(1):183–190. DOI: 10.1042/BJ20051455.
 23. Teixeira L.B., Parreiras-E-Silva L.T., Bruder-Nascimento T., Duarte D.A., Simões S.C., Costa R.M. et al. Ang-(1-7) is an endogenous β -arrestin1-biased agonist of the AT1 receptor with protective action in cardiac hypertrophy. *Sci. Rep.* 2017;7(1):11903. DOI: 10.1038/s41598-017-12074-3.
 24. Galandrin S., Denis C., Boullaran C., Marie J., M'Kadmi C., Pilette C. et al. Cardioprotective angiotensin-(1-7) peptide acts as a natural-biased ligand at the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension.* 2016;68(6):1365–1374. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08118.
 25. Oudot A., Vergely C., Ecamot-Laubriet A., Rochette L. Pharmacological concentration of angiotensin-(1-7) activates NADPH oxidase after ischemia-reperfusion in rat heart through AT1 receptor stimulation. *Regul. Pept.* 2005;127(1–3):101–110. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.10.013.
 26. Gaidarov I., Adams J., Frazer J., Anthony T., Chen X., Gatlin J. et al. Angiotensin (1-7) does not interact directly with MAS1, but can potently antagonize signaling from the AT1 receptor. *Cell. Signal.* 2018;50:9–24. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.06.007.
 27. Ferreira A.J., Santos R.A., Almeida A.P. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt.2):665–668. DOI: 10.1161/01.hyp.38.3.665.
 28. Saverghini S.Q., Beiman M., Lautner R.Q., de Paula-Carvalho V., Allahdadi K., Pessoa D.C. et al. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor. *Hypertension.* 2010;56(1):112–120. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152942.
 29. Ferreira A.J., Santos R.A., Almeida A.P. Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002;35(9):1083–1090. DOI: 10.1590/s0100-879x2002009000009.
 30. Castro C.H., Santos R.A., Ferreira A.J., Bader M., Alenina N., Almeida A.P. Effects of genetic deletion of angiotensin-(1-7) receptor Mas on cardiac function during ischemia/reperfusion in the isolated perfused mouse heart. *Life Sci.* 2006;80(3):264–268. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.007.
 31. Liao X.X., Guo R.X., Ma H., Wang L.C., Chen Z.H., Yang C.T. et al. Effects of angiotensin-(1-7) on oxidative stress and functional changes of isolated rat hearts induced by ischemia-reperfusion. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008;28(8):1345–1348. [In Chinese].
 32. Al-Maghrebi M., Benter I.F., Diz D.I. Endogenous angiotensin-(1-7) reduces cardiac ischemia-induced dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Pharmacol. Res.* 2009;59(4):263–268. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.12.008.
 33. Marques F.D., Ferreira A.J., Sinisterra R.D., Jacoby B.A., Sousa F.B., Calari M.V. et al. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension.* 2011;57(3):477–483. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167346.
 34. Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V. et al. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. DOI: 10.2174/1573403X18666220413121730.
 35. Liao X., Wang L., Yang C., He J., Wang X., Guo R. et al. Cyclooxygenase mediates cardioprotection of angiotensin-(1-7) against ischemia/reperfusion-induced injury through the inhibition of oxidative stress. *Mol. Med. Rep.* 2011;4(6):1145–1150. DOI: 10.3892/mmr.2011.570.
 36. Wang L., Luo D., Liao X., He J., Liu C., Yang C. et al. Ang-(1-7) offers cytoprotection against ischemia-reperfusion injury by restoring intracellular calcium homeostasis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014;63(3):259–264. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000043.
 37. Zhao P., Li F., Gao W., Wang J., Fu L., Chen Y. et al. Angiotensin-1-7 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by preventing ROS-associated mitochondrial dysfunction and activating the Akt signaling pathway. *Acta Histochem.* 2015;117(8):803–810. DOI: 10.1016/j.acthis.2015.07.004.
 38. Abwainy A., Babiker F., Akhtar S., Benter I.F. Endogenous angiotensin-(1-7)/Mas receptor/NO pathway mediates the cardioprotective effects of pacing postconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;310(1):H104–H112. DOI: 10.1152/ajpheart.00121.2015.
 39. Akhtar S., Babiker F., Akhtar U.A., Benter I.F. Mitigating cardiotoxicity of dendrimers: angiotensin-(1-7) via its mas receptor ameliorates PAMAM-induced cardiac dysfunction in the isolated mammalian heart. *Pharmaceutics.* 2022;14(12):2673. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122673.
 40. Brosnihan K.B., Li P., Ferrario C.M. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension.* 1996;27(3 Pt.2):523–528. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.523.
 41. Heitsch H., Brovkovich S., Malinski T., Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension.* 2001;37(1):72–76. DOI: 10.1161/01.hyp.37.1.72.
 42. Dias-Peixoto M.F., Santos R.A., Gomes E.R., Alves M.N., Almeida P.W., Greco L. et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes. *Hypertension.* 2008;52(3):542–548. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114280.

43. de Almeida P.W., de Freitas Lima R., de Moraes Gomes E.R., Rocha-Resende C., Roman-Campos D., Gondim A.N. et al. Functional cross-talk between aldosterone and angiotensin-(1-7) in ventricular myocytes. *Hypertension*. 2013;61(2):425–430. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199539.
44. Gomes E.R., Lara A.A., Almeida P.W., Guimarães D., Resende R.R., Campagnole-Santos M.J. et al. Angiotensin-(1-7) prevents cardiomyocyte pathological remodeling through a nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent pathway. *Hypertension*. 2010;55(1):153–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143255.
45. Zhu L., Liu Z., Huang L.P., Zhou H.R., Cao Y., Yang X.P. et al. Angiotensin (1-7) alleviates postresuscitation myocardial dysfunction by suppressing oxidative stress through the phosphoinositide 3-kinase, protein kinase B, and endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78(1):e65–e76. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001037.
46. Giani J.F., Gironacci M.M., Muñoz M.C., Peña C., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) stimulates the phosphorylation of JAK2, IRS-1 and Akt in rat heart *in vivo*: role of the AT1 and Mas receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(2):H1154–H1163. DOI: 10.1152/ajpheart.01395.2006.
47. Giani J.F., Gironacci M.M., Muñoz M.C., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) has a dual role on growth-promoting signaling pathways in rat heart *in vivo* by stimulating STAT3 and STAT5a/b phosphorylation and inhibiting angiotensin II-stimulated ERK1/2 and Rho kinase activity. *Exp. Physiol.* 2008;93(5):570–578. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.014269.
48. Zhao J., Liu E., Li G., Qi L., Li J., Yang W. Effects of the angiotensin-(1-7)/Mas/PI3K/Akt/nitric oxide axis and the possible role of atrial natriuretic peptide in an acute atrial tachycardia canine model. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):1069–1077. DOI: 10.1177/1470320314543723.
49. Lei Y., Xu Q., Zeng B., Zhang W., Zhen Y., Zhai Y. et al. Angiotensin-(1-7) protects cardiomyocytes against high glucose-induced injuries through inhibiting reactive oxygen species-activated leptin-p38 mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 pathways, but not the leptin-c-Jun N-terminal kinase pathway *in vitro*. *J. Diabetes Investig.* 2017;8(4):434–445. DOI: 10.1111/jdi.12603.
50. Cerniello F.M., Carretero O.A., Longo Carbajosa N.A., Cerrato B.D., Santos R.A., Grecco H.E. et al. MAS1 receptor trafficking Involves ERK1/2 activation through a β -Arrestin2-dependent pathway. *Hypertension*. 2017;70(5):982–989. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09789.
51. Lu Y.Y., Wu W.S., Lin Y.K., Cheng C.C., Chen Y.C., Chen S.A. et al. Angiotensin 1-7 modulates electrophysiological characteristics and calcium homeostasis in pulmonary veins cardiomyocytes via MAS/PI3K/eNOS signalling pathway. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(1):e12854. DOI: 10.1111/eci.12854.
52. Yang Y.Y., Sun X.T., Li Z.X., Chen W.Y., Wang X., Liang M.L. et al. Protective effect of angiotensin-(1-7) against hyperglycaemia-induced injury in H9c2 cardiomyoblast cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(3):1283–1292. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3322.
53. Costa A., Galdino G., Romero T., Silva G., Cortes S., Santos R. et al. Angiotensin-(1-7) activates the NO/cGMP and ATP-sensitive K⁺ channels pathway to induce peripheral antinociception in rats. *Nitric. Oxide*. 2014;37:11–16. DOI: 10.1016/j.niox.2013.12.007.

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции дизайна публикации, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сиротина М., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А. – поиск литературы, оформление первой версии рукописи.

Крылатов А.В., Подкоксенов Ю.К., Степанов И.В. – вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Сиротина Мария Александровна, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Information on author contributions

Mukhomedyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – development of the publication design concept, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Sirotina M., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A. – literature search, registration of the first version of the manuscript.

Krylatov A.V., Podoksenov Y.K., Stepanov I.V. – contribution to the revision of the original version of the manuscript, the final approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Alexander V. Mukhomedyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Maria A. Sirotina, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Килин Михаил, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Кан Артур, студент, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: ivst@cardio-tomsk.ru.

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alexandr S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Mikhail Kilin, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Kan Artur, Student, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Andrey V. Krylatov, Cand. Sci. (Med), Research Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.) Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Stepanov I. Vadimovich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: ivst@cardio-tomsk.ru.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Поступила 25.05.2023;
рецензия получена 17.08.2023;
принята к публикации 31.08.2023.

Received 25.05.2023;
review received 17.08.2023;
accepted for publication 31.08.2023.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40>
УДК 616-085:547.495.9:546.172.6-31:577.125

Роль L-аргинина как донора оксида азота и перспективы его применения: обзор литературы

О.И. Маргиева¹, М.Т. Маргиева²

¹ Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), 362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России), 362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Аннотация

В статье обсуждаются исследования, проводимые в последнее время, которые посвящены эффективному и безопасному использованию аминокислоты L-аргинин в лечебных целях при различных патологиях. Установлена практическая значимость его применения в качестве источника оксида азота (NO). Показана физиологическая роль NO – основного сосудорасширяющего средства. Выявлено, что его дефицит является ключевым звеном развития эндотелиальной дисфункции. Проведен анализ современных исследований, подтверждающих эффективность включения в терапию L-аргинина как донора NO. Многочисленные данные показывают, что пероральное введение L-аргинина в физиологических пределах может принести пользу здоровью человека за счет увеличения синтеза NO и, следовательно, кровотока в тканях.

Ключевые слова:	L-аргинин; оксид азота; перекисное окисление липидов; эндотелиальная дисфункция.
Финансирование:	бюджетное.
Для цитирования:	Маргиева О.И., Маргиева М.Т. Роль L-аргинина и перспективы его применения: обзор литературы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):34–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40 .

The role of L-arginine as a donor of nitric oxide and the prospects for its use: the review

Olga I. Margieva¹, Milana T. Margieva²

¹ Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Institute of Biomedical Investigations the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences 47, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

² North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Abstract

The article discusses recent research on the effective and safe use of the amino acid L-arginine for medicinal purposes in various pathologies. The practical significance of using L-arginine as a source of nitric oxide is considered. The physiological role of nitric oxide, the main vasodilator, was shown, and its deficiency was found to be a key link in endothelial dysfunction. An analysis of modern studies confirming the effectiveness of L-arginine as a donor of nitric oxide was carried out. Ample evidence suggests that oral administration of L-arginine, within physiological limits, can benefit human health by increasing NO synthesis and hence tissue blood flow.

Keywords:	L-arginine; nitric oxide; lipid peroxidation; endothelial dysfunction.
Funding:	budgetary.
For citation:	Margieva O.I., Margieva M.T. The role of L-arginine as a donor of nitric oxide and the prospects for its use: the review. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):34–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40 .

✉ Маргиева Ольга Ивановна, margievaolga@mail.ru.

Введение

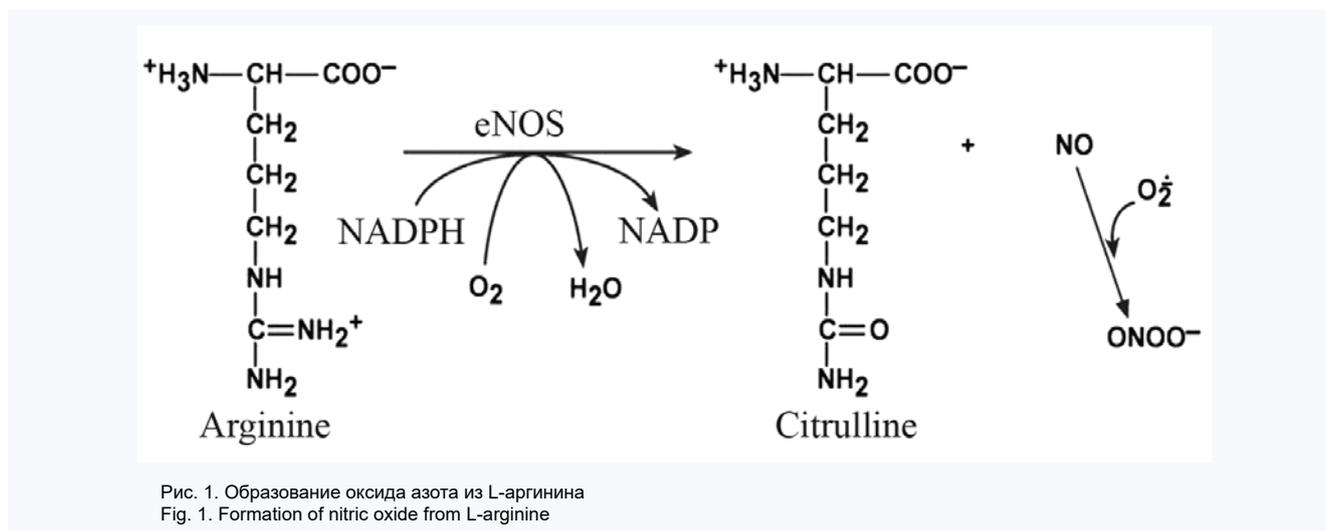
Аминокислоты являются основным «строительным» компонентом белка. В настоящее время известно около 500 встречающихся в природе аминокислот, 20 из которых используются в генетическом коде. По способу синтеза они делятся на заменимые и незаменимые, но при этом имеют одинаково важное значение для организма. В данном обзоре будет рассмотрена условно незаменимая аминокислота L-аргинин с точки зрения источника сигнальной молекулы оксида азота (NO) и ее потенциально-го применения.

L-аргинин был впервые выделен Э. Шульце и Э. Штайгером в 1886 г., а в 1897 г. Э. Шульце и Э. Винтерштейн установили его структуру [1]. Среднесуточное его потребление для взрослого человека составляет от 3 до 6 г. Потребность живого организма в L-аргине восполняется за счет его эндогенного синтеза, а также с пищей. Аргинин является предшественником мочевины, орнитина и агматина, необходим для синтеза креатина, полиаминов, но основная роль L-аргинина в организме

человека заключается в том, что он является субстратом для синтеза NO.

L-аргинин из пищи всасывается в тонком кишечнике, затем транспортируется в печень. Большая его часть используется в орнитиновом цикле, некоторое его количество является субстратом для производства NO. В нормальных физиологических условиях образование NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтазы (NOS), кофакторами которых являются никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), тетрагидробиоптерин (BH₄), флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН). Вторым продуктом реакции является L-цитруллин (рис. 1).

NO, будучи сигнальной молекулой, не нуждается в каналах и рецепторах, легко проникает через мембраны и выполняет свою функцию как в физиологических, так и в патологических процессах [1, 2]. Поскольку сигнальная молекула недолговечна, NO быстро окисляется до нитратов и нитритов. Именно поэтому его биологические эффекты определяются местом его образования.



Снижение продукции NO можно рассматривать как дефицит его наиболее важного компонента – L-аргинина [3–5].

NO продуцируется эндотелиальными клетками при участии его конститутивной синтазы, он регулирует тонус сосудов и является основным сосудорасширяющим средством. Дефицит NO приводит к эндотелиальной дисфункции, может активировать гуанилатциклазу в клетках-мишенях, что, в свою очередь, стимулирует внутриклеточное образование циклического гуанозинмонофосфата. Увеличивая его количество, NO снижает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах, что позволяет реализовать сосудорасширяющий, антиагрегантный, антикоагулянтный эффекты NO. Другими важными механизмами действия NO являются вазопротекция и нейромедиация. Вазопротекторная функция заключается в активации высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, ингибировании миграции активных лейкоцитов в стенку сосуда, адгезии моноцитов и тромбоцитов, снижении экспрессии генов воспаления в стенке сосуда. Кроме того, NO блокирует

агрегацию тромбоцитов, оказывая фибринолитическое действие.

NO и аминокислота L-аргинин всегда вызвали интерес ученых и изучались в ходе многочисленных научных исследований. В 1992 г. журнал «Science» назвал NO молекулой года. Шесть лет спустя американские ученые в области физиологии и медицины Ф. Мурад, Л.Дж. Игнарро и Р.Ф. Ферчготт получили Нобелевскую премию за открытие роли сигнальной молекулы NO и ее влияния на здоровье человека.

Цель настоящего обзора: анализ литературных данных последнего десятилетия о роли L-аргинина в синтезе NO и возможных путях его применения.

Материал и методы

Проведенный анализ с точки зрения достижения поставленной цели основан на изучении достаточного количества источников российской и зарубежной научной литературы, находящихся в базах данных Web of Science, Scopus, Pubmed и eLibrary, по ключевым словам: L-аргинин, перекисное окисление липидов, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Эндотелийпротективные эффекты L-аргинина

NO регулирует сосудистый тонус и кровоток в сосудистой системе. Высвобождаясь и ослабляя вазоконстрикцию, он оказывает влияние на адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, контролирует потребление кислорода митохондриями путем ингибирования оксидазы цитохрома C. Нарушение образования NO способствует развитию и прогрессированию патологических состояний.

В ходе рандомизированного исследования F.F. Lima и соавт. изучили влияние L-аргинина на постнагрузочную гипотензию у пациентов с гипертонией [6]. Было проведено два сеанса аэробных упражнений с однократной дозой 7 г L-аргинина (EX-LARG) или плацебо (EX-PLA), а также один сеанс с одним L-аргинином (L-ARG). Артериальное давление измеряли до и после физической нагрузки. Определяли концентрацию нитрита и малонового диальдегида. Авторы использовали однофакторный дисперсионный анализ для сравнения исходных условий и двухфакторный – для оценки возможных различий в ответах артериального давления между видами лечения. EX-LARG и EX-PLA показали одинаковое снижение среднего систолического артериального давления, а для диастолического компонента только L-ARG был способен стимулировать постнагрузочную гипотензию. Таким образом, было обнаружено, что однократное введение L-аргинина перед тренировкой улучшает постнагрузочную диастолическую гипотензию [6].

В исследованиях D. Khalaf и соавт., проведенных в клинических и экспериментальных условиях, показано, что неадекватное производство NO, основного сосудорасширяющего средства, может быть связано с повышенным артериальным давлением, а также вызвано недоступностью субстрата. Исследование эффектов перорального введения аминокислот L-аргинина (Arg) и L-цитруллин (Cit), которые являются потенциальными субстратами для эндотелиальной NOS (eNOS), показало эффективность терапии в снижении артериального давления за счет увеличения продукции NO. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральное введение L-аргинина снижает артериальное давление на 5,39/2,66 мм рт. ст., и этот эффект можно сравнить с изменениями в питании и физическими упражнениями. Авторы предполагают, что повышенные концентрации L-аргинина в плазме крови могут значительно увеличить эндогенную продукцию NO. Это явление известно как «парадокс L-аргинина» [7].

Влияние L-аргинина на сосудистую гемодинамику

Исследования, связанные с церебральным вазоспазмом, направленные на предотвращение осложнений после субарахноидального кровоизлияния, были проведены E. Aka и соавт. [8]. Было обнаружено, что NO влияет на мозговую кровоток и местную сосудистую гемодинамику. Рассматривая L-аргинин как субстрат синтеза NO, авторы на модели спазма сосудов бедренной артерии у крыс в эксперименте изучили эффективность лечения L-аргинином. Исследование показало, что применение L-аргинина уменьшало морфометрические изменения, такие как неравномерность эластической пластинки, разрушение эндотелиальных клеток, вакуолизацию и кровоизлияние, вызванное спазмом сосудов. На основании полученных результатов авторы рекомендуют терапию L-аргинином для профилактики и лечения церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния.

Воздействуя на синтез NO, можно повлиять на состояние сосудистого тонуса при шоке и кровоток в сосудах. Показано, что включение в инфузионную среду субстрата синтеза NO L-аргинина способствует нормализации не только системной гемодинамики, но и микроциркуляции при экспериментальном геморрагическом шоке. При этом отмечалось улучшение системной гемодинамики, восстановление значений скорости движения эритроцитов по капиллярам до исходных показателей, существенное снижение количества агрегатов клеток крови [9].

Влияние L-аргинина на липидный профиль

В последние годы в ряде клинических испытаний изучалось влияние L-аргинина на липидный профиль. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление L-аргинина в пищу может уменьшать ожирение, снижать кровяное давление, противостоять окислению и нормализовать эндотелиальную дисфункцию, что приведет к ремиссии диабета 2-го типа. Потенциальный молекулярный механизм может играть роль в модулировании гомеостаза глюкозы, стимуляции липолиза, поддержании уровня гормонов и улучшении резистентности к инсулину [10].

Известно, что L-аргинин содержится в продуктах как животного, так и растительного происхождения. В исследовании зарубежных ученых, в ходе которого изучалась взаимосвязь потребления L-аргинина с изменением липидов сыворотки крови и артериального давления, было показано, что повышенное потребление L-аргинина растительного происхождения оказывает защитное действие, тогда как L-аргинин животного происхождения может быть фактором риска развития гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [11].

В метаанализе, проведенном A. Nadi и соавт. для выявления эффекта влияния добавок L-аргинина на липидный профиль и включавшем 12 исследований, была использована модель случайных эффектов и рассмотрено 12 исследований. Установлено, что добавки L-аргинина существенно не изменяли концентрацию общего холестерина, но привели к значительному снижению уровня триацилглицеринов в сыворотке крови. Несмотря на это, нет достаточных доказательств в поддержку его гиполипидемического эффекта [12]. Необходимо проведение дополнительных научных исследований, посвященных изучению влияния исключительно на пациентах с дислипидемией, чтобы сделать однозначные выводы об общих рекомендациях к его применению для улучшения липидного профиля.

Противоинфекционный и антиоксидантный эффекты L-аргинина

Данные многочисленных исследований показывают, что пероральное введение оптимальной дозы L-аргинина может принести пользу для здоровья за счет увеличения синтеза NO и кровотока в тканях. Установлено, что NO является сосудорасширяющим средством, нейротрансммитером, регулятором метаболизма питательных веществ и мощным средством против бактерий, грибов, паразитов и вирусов. Таким образом, добавка L-аргинина может повысить иммунитет, противоинфекционные и антиоксидантные реакции, фертильность, заживление ран, детоксикацию аммиака, усвоение питательных веществ, развитие мышечной массы и бурой жировой ткани, улучшить метаболические процессы [13, 14].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что перекисное окисление липидов и дисфункция эндотелия играют несомненную роль в возникновении, развитии и длительности COVID-19 [15–17].

R. Izzo и соавт. предположили, что добавка, включающая L-аргинин, улучшающий функцию эндотелия, и витамин С, снижающий процесс окисления, может оказать позитивное действие на длительность симптомов COVID [18]. Исследование проведено на 1390 пациентах, которые были разделены на две группы в соотношении 2 : 1: 1-я группа включала пациентов, получавших L-аргинин + витамин С, 2-я группа – пациентов, получавших поливитаминовую терапию. По окончании 30-дневного лечения было установлено, что пациенты 1-й группы имели более низкие баллы по сравнению с пациентами 2-й группы. Данное исследование доказывает, что применение L-аргинина в комплексе с витамином С ослабляет типичные симптомы заболевания и оказывает положительное влияние на длительность COVID-19.

Нефропротективный эффект L-аргинина

В литературе представлены результаты, подтверждающие защитное действие L-аргинина от нефротоксичности, вызванной введением 5-фторурацила (5-FU), у самцов белых крыс. 5-FU является мощным противоопухолевым средством, используемым для лечения различных злокачественных новообразований. В патогенезе нефротоксичности, вызванной 5-FU, важную роль играют развитие окислительного стресса, повреждение почек и апоптоз. Введение L-аргинина животным, получавшим 5-FU, приводило к значительному снижению уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, объема мочи, экскреции белка с мочой и соотношения массы тела почки / тела. L-аргинин способствовал уменьшению гломерулосклероза, дегенерации извитых канальцев и интерстициального фиброза у животных, эффективно ослаблял некоторые биохимические и гистологические изменения нефротоксичности 5-FU [19].

Применение L-аргинина при беременности

Исследование E.E. Camarena Pulido и соавт. было направлено на оценку эффективности L-аргинина для профилактики преэклампсии при беременности с высоким риском [20]. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование у пациенток с факторами высокого риска преэклампсии. Пациентки были разделены на две группы: пациентки 1-й группы принимали L-аргинин, пациентки 2-й группы – гомологированное плацебо. В группе плацебо было зарегистрировано большее число случаев преэклампсии (11/47) по сравнению с группой, принимавшей L-аргинин (3/49, $p = 0,01$). Вес детей при рождении был выше в группе, принимавшей L-аргинин, а также было меньше случаев преждевременных родов ($p = 0,03$). Результаты научных исследований подтверждают, что L-аргинин эффективен для профилактики преэклампсии [20].

Особое внимание исследователей уделяется и выявлению связи L-аргинина и метиларгининов с показателями результатов у женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Изучена регуляторная роль NO в период фолликулогенеза, созревания ооцитов, оплодотворения, эмбриогенеза, имплантации, плацентации, беременности и родов [21]. Рассмотрены и основные аспекты клеточного захвата L-аргинина через пере-

носчики катионных аминокислот, катаболизм аргинина синтазами NO в NO и L-цитруллин, аргиназой в орнитин и полиамины. Показана также важность ингибирования NOS метилированными аргининами и редокс-чувствительными элементами процесса образования NO. Система «L-аргинин – NO» играет решающую роль на всех этапах женской репродуктивной функции. Недостаточно низкая или чрезмерно высокая скорость его образования может иметь неблагоприятное влияние на исход ЭКО.

Применение L-аргинина при интоксикации тяжелыми металлами

Результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований С.Г. Дзугоева и соавт., показывают, что на фоне интоксикации хлоридом кобальта и никеля развивающийся окислительный стресс снижает функцию эндотелия по выработке нитрооксида из-за снижения уровня экспрессии эндотелиальной NOS, дефицита индуктора фермента L-аргинина и нарушения биодоступности для фермента [22, 23] (рис. 2). Происходит изменение метаболизма NO, при этом развивается дисфункция эндотелия и нарушение функционального состояния внутренних органов.

Коррекция сосудистых осложнений L-аргинином, вызванных интоксикацией тяжелыми металлами, снижает интенсивность липопероксидации в эритроцитах, повышает активность супероксиддисмутазы и концентрацию стабильных метаболитов NO в эритроцитах. Вследствие этого происходит устранение несоответствия в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система», а L-аргинин положительно влияет на NO-продуцирующую функцию эндотелия. Таким образом, L-аргинин может быть использован для профилактики и коррекции нарушений в условиях воздействия тяжелых металлов у людей, работающих во вредных цехах металлургических предприятий [22, 23].

Влияние L-аргинина на гликемический профиль

Известны многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности L-аргинина в улучшении маркеров гликемического контроля [24, 25]. E. Yousefi Rad и соавт. провели метаанализ для оценки влияния L-аргинина на показатели гликемического контроля, отображающего колебания уровня глюкозы в крови, гемоглобина A1c (HbA1c) и инсулина в сыворотке крови [26]. Анализ данных показал, что комплексная терапия с L-аргинином может снизить уровень инсулина в сыворотке крови. Однако влияние L-аргинина на показатели оценки гомеостатической модели инсулинорезистентности (HOMA-IR) и на HbA1c было весьма незначительным. Результаты анализа также продемонстрировали, что L-аргинин в дозе $> 6,5$ г/сут при длительности приема $\leq 12,8$ нед. может понизить уровень инсулина в сыворотке крови даже в том случае, если пациенты не являются больными сахарным диабетом. Таким образом, данные проведенного исследования являются доказательством того, что терапия с L-аргинином позитивно влияет на гликемический профиль участников клинических испытаний.

В исследовании *in vitro*, проведенном E. Galluccio и соавт., была установлена защитная способность L-аргинина при эндотелиальной дисфункции, связанной с чрезмерным потреблением питательных веществ (перекармливанием) [27]. Раннее применение L-аргинина может предотвратить окислительный стресс и накопление конечных

продуктов гликирования, вызванное перекармливанием, путем действия на эндотелиальные клетки человека, посредством регуляции экспрессии гена STAB1/RAGE и

снижения избыточной активности аргиназы. Положительные эффекты действия L-аргинина сохраняются даже после прекращения лечения в нормальных условиях.

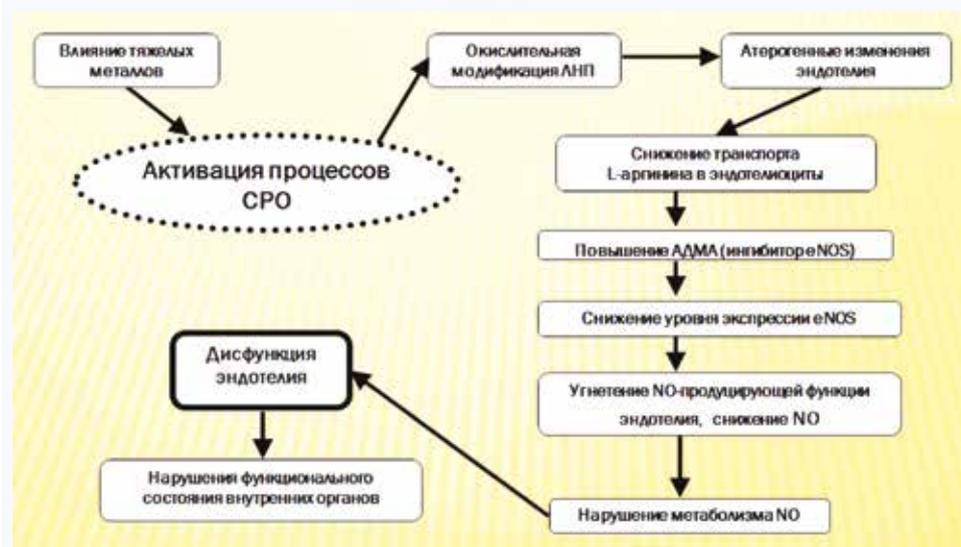


Рис. 2. Патогенетическая схема развития дисфункции эндотелия и патологии внутренних органов при интоксикации тяжелыми металлами Fig. 2. Pathogenetic scheme for the development of endothelial dysfunction and pathology of internal organs during intoxication with heavy metals

Применение L-аргинина в травматологии

Исследования предыдущих лет показали, что образование NO из L-аргинина за счет улучшения местного кровоснабжения, добавления факторов роста и улучшения синтеза коллагена может способствовать улучшению заживления переломов [28–30]. Известно, что 10% пациентов с переломами сталкиваются с проблемой заживления и дальнейшим несрастанием переломов. Аминокислота, принимаемая перорально, нетоксична и является весьма недорогим средством, которое применяют в качестве вспомогательного компонента для заживления переломов. Систематический обзор исследований, проведенный А.Ф. Санитика и соавт., в котором изучалось использование пероральных добавок L-аргинина для заживления

переломов, заключался в анализе трех исследований на животных и в одном исследований *in vitro* [31]. У животных, которым перорально давали L-аргинин, произошло усиление ангиогенеза, уменьшилась площадь дефекта, увеличилась активность остеобластов и остеокластов, а также скорость восстановления костей по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, пероральный прием L-аргинина можно рассматривать как потенциально новую терапию для заживления переломов, но при этом необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальной дозы для заживления переломов у людей.

Позитивные эффекты применения L-аргинина, описанные в данном обзоре, представлены в авторской схеме на рисунке 3.

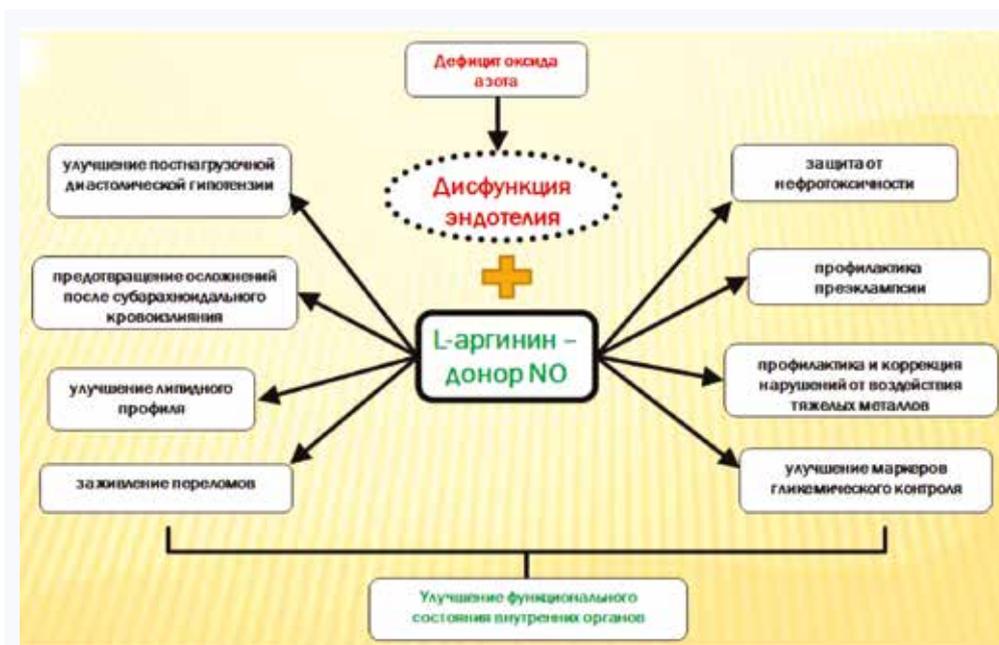


Рис. 3. Влияние L-аргинина на функциональное состояние организма при дефиците оксида азота Fig. 3. The effect of L-arginine on the functional state of the body in case of nitric oxide deficiency

Закключение

Современные литературные данные указывают на важную роль аминокислоты L-аргинина, которая является предшественником сигнальной молекулы NO. NO регулирует тонус сосудов и является основным сосудорасширяющим средством, а его дефицит приводит к дисфункции эндотелия, так как из-за дефицита L-аргинина происходит снижение продукции NO. В последние годы стали известны новые результаты, подтверждающие положительный эффект L-аргинина. Данные литературы свидетельствуют о том, что его применение улучшает диастолическую постнагрузочную гипотензию, а также защитную способность при эндотелиальной дисфункции. Терапия L-аргином может применяться для профилактики и лечения церебрального вазоспазма

после субарахноидального кровоизлияния. Установлен защитный эффект L-аргинина от нефротоксичности, показана его эффективность в предотвращении преэклампсии при беременности с высоким риском. Выявлено, что введение L-аргинина улучшает липидный профиль, повышает иммунитет, обеспечивает противомикробную и антиоксидантную защиту, улучшает показатели гликемического контроля. Впервые доказана возможность его использования для профилактики и коррекции нарушений, вызванных интоксикацией тяжелыми металлами.

Таким образом, введение L-аргинина в физиологических дозах благотворно влияет на здоровье человека за счет увеличения синтеза NO, улучшает кровоток в тканях, тем самым оказывая положительное воздействие на NO-продуцирующую функцию эндотелия.

Литература / References

- Schulze E., Steiger E. *Ueber das Arginin. Zeitschrift für Physiologische Chemi.* 1887;11(1–2):43–65. DOI: 10.1515/bchm1.1887.11.1-2.43.
- Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):13–20.
- Galagudza M.M., Belsky Yu.P., Belsky N.N. Inducible NO synthase as a pharmacological target of anti-inflammatory therapy: hope is not lost? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):13–20. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20.
- Щёктова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. *Современные проблемы науки и образования.* [Сетевое издание]. 2012;(2). Shchyokotova A.P., Krivcov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskih E.B. Endothelial dysfunction and polymorphism of the endothelial nitrogen oxide synthase (NOS3) gene for chronic liver diseases. *Modern problems of science and education.* [Online publication]. 2012;(2). (In Russ.). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (18.12.2023).
- Rashid J., Kumar S.S., Job K.M., Liu X., Fike C.D., Sherwin C.M.T. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatr. Drugs.* 2020;22(3):279–293. DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5.
- Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Маргиева О.И., Отиев М.А., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С. Влияние L-аргинина и его воздействие с L-карнитином на метаболические и функциональные показатели дисфункции эндотелия в условиях интоксикации никеля хлоридом. *Астраханский медицинский журнал.* 2017;12(1):44–49. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Margieva O.I., Otiev M.A., Tedtoeva A.I., Dzugkoeva F.S. Effect of L-arginine and its combination with L-carnitine on metabolic and functional characteristics of endothelial dysfunction under nickel chloride intoxication. *Astrakhan Medical Journal.* 2017;12(1):44–49.
- Lima F.F., Da Silva T.F., Neto M.M., Toscano L.T., Da Silva C.S.O., Silva A.S. Effect of L-arginine intake on exercise-induced hypotension. *Nutr. Hosp.* 2018;35(5):1195–1200. DOI: 10.20960/nh.1708.
- Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients.* 2019;11(7):1679. DOI: 10.3390/nu11071679.
- Akar E., Emon S.T., Uslu S., Orakdogan M., Somay H. Effect of L-arginine therapy on vasospasm: Experimental study in rats. *World Neuros.* 2019;132:e443–e446. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.119.
- Ремизова М.И., Гришина Г.В., Гербут К.А., Алексанян Л.П., Рыбакова Л.П. Влияние регуляторов синтеза оксида азота на состояние оксидантно-антиоксидантной системы при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019;63(3):4–12.
- Remizova M.I., Grishina G.V., Gerbut K.A., Aleksanyan L.R., Rybakova L.P. The influence of regulators of nitric oxide synthesis on the state of the oxidant-antioxidant system during infus ion therapy of hemorrhagic shock in an experiment. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2019;63(3):4–12. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.4-12.
- Hu S., Han M., Rezaei A., Li D., Wu G., Ma X. L-arginine modulates glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017;18(6):599–608. DOI: 10.2174/1389203717666160627074017.
- Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z., Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr. Metab. (Lond.).* 2016;13:23. DOI: 10.1186/s12986-016-0084-z.
- Hadi A., Arab A., Moradi S., Pantovic A., Clark C., Ghaedi E. The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition.* 2019;122(9):1021–1032. DOI: 10.1017/S0007114519001855.
- Wu G., Meininger C.J., McNeal C.J., Bazer F.W., Rhoads J.M. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1332:167–187. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
- Савостьяненко А.В. L-аргинин ускоряет заживление: новые исследования и данные новых исследований. *Травма.* 2018;19(1):27–33. Savustianenko A.V. L-arginine accelerates wound healing: new mechanisms and clinical trial data. *Trauma.* 2018;19(1):27–33. DOI: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.127299.
- Mininni S., Mussi C., Pelala G., Pennisi A., Santus P., Scarpelli F. et al. Combining L-arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN survey. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106360. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106360.
- Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
- Martín-Fernández M., Aller R., Heredia-Rodríguez M., Gómez-Sánchez E., Martínez-Paz P., Gonzalo-Benito H. et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021;48:102181. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102181.
- Izzo R., Trimarco V., Mone P., Aloè T., Capra Marzani M., Diana A. et al. Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106360. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106360.
- Badawoud M.H., Elshal E.B., Zaki A.I., Amin H.A. The possible protective effect of L-arginine against 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in male albino rats. *Folia Morphol. (Warsz).* 2017;76(4):608–619. DOI: 10.5603/FM.a2017.0037.
- Camarena Pulido E.E., García Benavides L., Panduro Barón J.G., Pascoe Gonzalez S., Madrigal Saray A.J., García Padilla F.E. et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens. Pregnancy.* 2016;35(2):217–225. DOI: 10.3109/10641955.2015.1137586.
- Bodis J., Farkas B., Nagy B., Kovacs K., Sulyok E. The role of L-Arginine-NO system in female reproduction: A narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14908. DOI: 10.3390/ijms232314908.
- Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Involvement of endothelial NO synthase expression regulators in the mechanisms of endothelial dysfunction development against the background of cobalt chloride and L-NAME exposure in experiment. *Nat. Volatiles & Essent. Oils.* 2029;(1):1–6. URL: <https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4225> (19.12.2023).
- Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Эффекты фабомагизола в условиях свинцовой интоксикации в

- эксперименте у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):216–222.
- Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Effects of fabomatsol under lead intoxication in rat experiment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):216–222. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222.
24. Karimi E., Hatami E., Ghavami A., Hadi A., Darand M., Askari G. Effects of L-arginine supplementation on biomarkers of glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Arch. Physiol. Biochem.* 2023;129(3):700–710. DOI: 10.1080/13813455.2020.1863991.
25. Mahar Y., Qamar A., Hidayat M., Salman S., Chaudhry S., Saeeduddin M.F. Effect of L-arginine and insulin on adrenal gland damaged by streptozotocin in albino rats. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2021;33(1):134–138.
26. Yousefi Rad E., Nazarian B., Saboori S., Falahi E., Hekmatdoost A. Effects of L-arginine supplementation on glycemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J. Integr. Med.* 2020;18(4):284–291. DOI: 10.1016/j.joim.2020.05.001.
27. Galluccio E., Spadoni S., Fontana B., Bosi E., Piatti P., Monti L.D. Long lasting protective effects of early L-arginine treatment on endothelium in an in vitro study. *Clin. Nutr.* 2021;40(4):1519–1529. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.040.
28. Karayutug K., Arzu U., Ergin O.N., Bilgili F., Unverengil G., Bayram S. et al. Effects of collagen- and arginine-fortified osteokine supplementation on fracture healing. *Cureus*. 2021;13(10):e19072. DOI: 10.7759/cureus.19072.
29. Meesters D.M., Wijnands K.A.P., van Eijk H.M.H., Hofman M., Hildebrand F., Verbruggen J.P.A.M. et al. Arginine availability in reamed intramedullary aspirate as predictor of outcome in nonunion healing. *Biomedicines*. 2022;10(10):2474. DOI: 10.3390/biomedicines10102474.
30. Meesters D.M., Wijnands K.A.P., Brink P.R.G., Poeze M. Malnutrition and fracture healing: Are specific deficiencies in amino acids important in nonunion development? *Nutrients*. 2018;10(11):1597. DOI: 10.3390/nu10111597.
31. Canintika A.F., Dilogo I.H., Putera G.U., Yafidy M. Oral L-arginine supplementation for fracture healing: a systematic review of preclinical studies. *Acta Orthop. Belg.* 2022;88(3):609–615. DOI: 10.52628/88.3.7541.

Информация о вкладе авторов

Маргиева О.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Маргиева М.Т. – сбор первичного литературного материала, написание первого варианта рукописи, редактирование, доработка и оформление рукописи.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, Владикавказ, <http://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

E-mail: margievaolga@mail.ru.

Маргиева Милана Тамазиевна, студент, ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, Владикавказ.

E-mail: 555milana555@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, margievaolga@mail.ru.

Поступила 18.08.2023;
рецензия получена 20.03.2024;
принята к публикации 26.03.2024.

Information on author contributions

Margieva O.I. – study concept and design, data analysis and interpretation.

Margieva M.T. – collection of primary literary material, writing the first version of the manuscript, editing, finalizing and designing the manuscript.

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

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

Information about authors

Olga I. Margieva, Junior Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry Investigations, VSC RAS, Vladikavkaz, <http://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

E-mail: margievaolga@mail.ru

Milana T. Margieva, Student, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz.

E-mail: 555milana555@mail.ru

Olga I. Margieva, margievaolga@mail.ru

Received 18.08.2023;
review received 20.03.2024;
accepted for publication 26.03.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50>
УДК 616.12-008.331.1-092:616.137.6-089.819-072.1

Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтической эффективности ренальной денервации (обзор литературы)

И.А. Скомкина, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, И.В. Зюбанова,
В.А. Личикаки, М.А. Манукян, Е.И. Солонская,
А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Несмотря на успехи клинической фармакологии и использование современных антигипертензивных препаратов, артериальная гипертензия (АГ) остается глобальной проблемой современного здравоохранения, основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Это обуславливает необходимость более углубленного изучения патогенетических механизмов данного заболевания и разработки новых патогенетически обоснованных методов его лечения. С каждым годом публикуется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют о значительной роли вегетативного дисбаланса в патогенезе заболевания. В статье представлены основные современные данные, касающиеся изучения этой проблемы. Проведен подробный анализ работ, посвященных роли симпатической гиперактивации в устойчивом повышении уровня артериального давления (АД) и развитии резистентных к фармакотерапии форм АГ. Особое внимание уделено влиянию современных методов эндоваскулярного воздействия на изменения степени выраженности иммуновоспалительных процессов, путем активации которых реализуются гипертензивные эффекты повышенной активности симпатической нервной системы. Описаны возможные механизмы терапевтической эффективности ренальной денервации (РДН) и перспективы дальнейшего клинического применения метода.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия; сердечно-сосудистый риск; вегетативная нервная система; вегетативный дисбаланс; симпатическая нервная система; симпатическая активность; адренореактивность; иммуновоспалительные процессы; норадреналин; ренальная денервация.
Финансирование:	источник финансирования – гос. задание НИИК Томского НИМЦ, 122020300183-4 от 03.02.2022.
Для цитирования:	Скомкина И.А., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Афанасьев С.А. Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтической эффективности ренальной денервации (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):41–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50 .

The role of autonomic imbalance in the pathogenesis of hypertension and the therapeutic effectiveness of renal denervation (literature review)

Irina A. Skomkina, Victor F. Mordovin, Alla YU. Falkovskaya, Irina V. Zyubanov, Valeriia A. Lichikaki, Musheg A. Manukyan, Ekaterina I. Solonskaya, Anastasiya A. Vtorushina, Simzhit A. Khunikhinova, Sergej A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Arterial hypertension (AH) remains a global problem of modern healthcare, since, despite advances in clinical pharmacology and the use of modern antihypertensive drugs, it continues to be a major risk factor for cardiovascular complications. This necessitates a more in-depth study of the pathogenetic mechanisms of this disease and the development of new pathogenetically based methods of its treatment. Every year more and more studies are published, the results of which indicate the significant role of autonomic imbalance in the pathogenesis of the disease. The article presents the main modern data concerning the study of this problem. A detailed analysis of works devoted to the role of sympathetic hyperactivation in a sustained increase in blood pressure (BP) and the development of pharmacotherapy-resistant forms of hypertension (RAH) was carried out. Particular attention is paid to the influence of modern endovascular methods on changes in the severity of immunoinflammatory processes, through the activation of which the hypertensive effects of increased activity of the sympathetic nervous system are realized. Possible mechanisms of the therapeutic effectiveness of renal denervation and prospects for further clinical application of the method are described.

Keywords:	hypertension; cardiovascular risk; autonomic nervous system; autonomic imbalance; sympathetic nervous system; sympathetic activity; adrenoreactivity; inflammation; norepinephrinerenal denervation.
Funding:	the reported study was funded by the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC; registration 122020300183-4 dated 03.02.2022.
For citation:	Skomkina I.A., Mordovin V.F., Falkovskaya A.YU., Zyubanov I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunikhinova S.A., Afanasiev S.A. The role of autonomic imbalance in the pathogenesis of hypertension and the therapeutic effectiveness of renal denervation (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):41–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-41-50 .

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), поражающая более 1 млрд взрослого населения планеты, остается глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Согласно результатам исследований, за последние 30 лет количество больных с АГ увеличилось вдвое [2].

Высокое артериальное давление (АД) является основной причиной смерти, ежегодно унося во всем мире около 8,5 млн жизней. АГ – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярных осложнений; примерно в 50% случаев именно АГ способствует развитию ишемической болезни сердца и инсульта. В 2019 г. число больных, умерших по причине осложнений АГ, составило 10,9 млн человек [3].

Несмотря на успехи клинической фармакологии и использование современных антигипертензивных препаратов, у значительного числа больных АГ достигнуть целевых уровней АД не удается, и у них сохраняется высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Это

обуславливает необходимость более глубокого понимания механизмов развития заболевания и разработки на этой основе новых патогенетически обоснованных методов лечения.

Методы оценки активности симпатической нервной системы

В патогенезе АГ значительную роль играет вегетативная нервная система, которая представляет собой комбинации афферентных и эфферентных нервов, соединяющие головной мозг с висцеральными эффекторами во всем теле. Две ветви вегетативной нервной системы (парасимпатическая и симпатическая) включают параллельные, но дифференциально регулируемые нейронные пути. Симпатическая и парасимпатическая нервные системы соответствуют двум противодействующим силам, при этом парасимпатическая часть отвечает за реакцию «отдохнуть и переварить», а симпатическая – за реакцию «борьбы или бегства». Действия симпатической

и парасимпатической нервных систем не ограничиваются экстремальными и острыми раздражителями, они также могут глубоко модулировать хронические реакции в органах-мишенях, а дисбаланс регуляции вегетативной нервной системы приводит к возникновению ССЗ.

Разработка методов микронефрографии, позволяющих непосредственно регистрировать электрическую активность постганглионарных симпатических эфферентов, которые иннервируют сосудистую сеть скелетных мышц, способствовала значительному прогрессу в изучении функциональной активности симпатической нервной системы при АГ. Использование этих методов и биохимическое определение уровней норадреналина имело существенное значение для понимания патофизиологии АГ.

Метаанализ 63 исследований, выполненных с определением активности мышечного симпатического нерва (MSNA), включал 1 216 пациентов. Было продемонстрировано, что MSNA была значительно выше (в 1,5 раза, $p < 0,001$) при легкой, средней и тяжелой АГ по сравнению с контрольной группой, а также при пограничной АГ, гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии [4]. Примечательно, что повышение MSNA отмечалось не только при нелеченой, но и при леченой гипертензии ($p < 0,001$ в обоих случаях), что было напрямую связано с офисным и среднесуточным АД ($r = 0,67$ и $r = 0,83$ соответственно; $p < 0,001$), а также обратно пропорционально частоте сердечных сокращений (ЧСС) ($r = -0,38$; $p < 0,001$), уровню норадреналина в плазме крови ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и индексу массы миокарда левого желудочка ($r = 0,27$; $p < 0,001$).

Определение суточной экскреции катехоламинов также имеет существенное значение для оценки симпатической активности. В исследовании, включавшем 1 925 пациентов, было показано, что между 24-часовой экскрецией норэпинефрина с мочой и тяжестью АГ наблюдалась статистически значимая положительная взаимосвязь. Так, чем выше было АД, тем более высокими были показатели экскреции норэпинефрина с мочой: группа с нормальным АД – 221 ± 13 нмоль/24 ч; АГ 1-й степени – 254 ± 8 нмоль/24 ч; АГ 2-й степени – 263 ± 7 нмоль/24 ч; АГ 3-й степени – 296 ± 12 нмоль/24 ч ($p < 0,001$). Выявленная взаимосвязь оставалась очень значимой после поправки на показатели креатинина, возраст, пол и вес пациента. Различий в отношении экскреции дофамина или адреналина с мочой обнаружено не было. Увеличение выведения норадреналина было зарегистрировано у пациентов, принимавших β -адреноблокаторы или дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия [5].

Проведение этих достаточно сложных исследований на данный момент остается прерогативой специализированных центров. В клинической практике широко применяются косвенные показатели оценки симпатической активности, одним из которых является изменение ЧСС. Было показано, что ЧСС служит независимым маркером сердечно-сосудистого риска при различных клинических состояниях, включая АГ, причем увеличение этого показателя коррелирует со степенью нейроадренергической перегрузки и уровнями норадреналина в плазме крови [6, 7].

Клиническая значимость измерения ЧСС подтверждена включением повышенной ЧСС в список сердечно-сосудистых факторов риска в современных руководствах по АГ. Согласно этим документам, ЧСС больше 80 уд/мин является пороговым значением, выше которого увеличивается сердечно-сосудистый риск¹. Получены данные, свидетельствующие о том, что значения ЧСС более 80 уд/мин точно отражают повышение симпатического сердечно-сосудистого тонуса, который оценивается на основании показателей микронефрографии и уровня норадреналина в плазме крови [8]. Имеющиеся сведения подчеркивают важность оценки ЧСС для получения информации о профиле сердечно-сосудистого риска у каждого конкретного пациента с АГ, а также для определения степени выраженности симпатической гиперактивации.

Роль симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии

По результатам проведенных исследований была доказана роль гиперсимпатикотонии в устойчивом повышении уровня АД и в возникновении хронической АГ, при которой возрастает сосудистая реактивность, усиливаются вазоконстрикторные реакции на норадреналин. Важно отметить, что степень активации симпатической нервной системы увеличивается от пограничного, легкого и умеренного до тяжелого гипертензивного состояния. Различные клинические фенотипы АГ (пограничная гипертензия, гиперкинетическая гипертензия у молодых, гипертензия среднего возраста, систолическая гипертензия у пожилых людей, гипертензия «белого халата», маскированная гипертензия и гипертензия, связанная с обструктивным апноэ во сне) проявляются как общие реакции активации симпатической нервной системы. Одним из основных клинических проявлений адренергической активации является 24-часовая нагрузка повышенным АД, которая при некоторых клинических состояниях более тесно связана с симпатической функцией, чем офисное АД. Наличие сопутствующего поражения органов-мишеней сопровождается дальнейшим устойчивым усилением симпатического сердечно-сосудистого тонуса. Коморбидные клинические состояния, такие как ожирение, обструктивное апноэ сна, метаболический синдром, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность могут дополнительно усиливать уже повышенный нейроадренергический тонус, обнаруживаемый при неосложненной АГ. Также получены доказательства того, что изменения симпатической нервной системы можно модулировать с помощью нефармакологических и фармакологических вмешательств, в настоящее время используемых для лечения АГ [9].

Роль стресса в качестве этиологического фактора АГ напрямую связана с дисфункцией вегетативной нервной системы. Механизмы длительного повышения АД, вызванного хроническим стрессом, гораздо более сложны и многофакторны, чем реакция на острый стресс. В условиях хронического стресса происходит повторная и / или постоянная активация симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что

¹ См.: Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339; а также: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

приводит к повышению АД и повреждению сосудистого эндотелия. При хроническом стрессе активация нейроэндокринной системы запускает воспалительную реакцию за счет стимуляции цитокинов и выработки реагентов острой фазы, что может способствовать еще большему нарушению функции эндотелия. Эндотелий является эндокринным гомеостатическим органом, регулирующим тонус и структуру сосудов. Нарушение эндотелиальной функции приводит к повышению вазомоторного тонуса, клеточной гипертрофии и ремоделированию. Измененный эндотелий становится проатеросклеротической структурой и источником продукции прогипертензивных субстратов из артериальной стенки, таких как активные формы кислорода, тромбоксан А₂, эндотелин и простагландин H₂. Описанные изменения могут способствовать хроническому повышению АД. Дополнительное значение в поддержании высокого АД, связанного с хроническим стрессом, имеют психо-поведенческие факторы. Так, при хроническом психологическом стрессе увеличивается риск нездорового образа жизни, такого как отсутствие физической активности, курение и чрезмерное употребление алкоголя, которые также являются факторами риска АГ [10, 11]. Подобным образом влияют и сопутствующие психические расстройства, такие как депрессия, которые могут вызывать или усугублять АГ путем возникновения дисфункции вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [12].

Медикаментозные способы снижения гиперсимпатикотонии

Устойчивое повышение симпатической активности вегетативной нервной системы в значительной степени определяет особенности клинического течения, прогноз заболевания и эффективность проводимой терапии при АГ. Антигипертензивная терапия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, однако у пациентов с АГ даже при условии достижения целевых уровней АД на фоне лечения сердечно-сосудистый риск остается выше, чем у контрольной группы пациентов с нормальными значениями АД. Фармакотерапия при АГ не полностью устраняет адренергическую перегрузку, оставляя симпатическую функцию выше, чем у людей с нормальным АД. На основании этого можно сделать вывод, что, несмотря на медикаментозную терапию, значительная часть гиперактивации симпатической нервной системы остается необратимой, что может неблагоприятно влиять на профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивные препараты, тем более что часть пациентов не всегда привержены назначенному лечению. Установлено, что до 50% больных частично или полностью перестают соблюдать режим лечения в течение 1 года после начала фармакотерапии [13].

Снижение гиперсимпатикотонии на фоне медикаментозной терапии может иметь ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Наиболее важными из них являются: равномерный контроль АД в течение 24-часового периода, снижение вариабельности 24-часового АД, регрессия повреждения органов-мишеней и улучшение метаболических функций, нарушение которых связано с АГ. Важно отметить неоднозначность данных, о влиянии антигипертензивных препаратов на симпатическую активность сердечно-сосудистой системы.

Это относится в том числе и к бета-блокаторам [14], действие которых основано на блокировании пресинаптических бета-адренорецепторов периферической нервной системы, в меньшей степени влияющих на ее более центральные компоненты. Эффект бета-блокаторов на функцию барорефлекса также является весьма неоднородным.

Ранее считалось, что препараты из класса диуретиков почти всегда вызывают симпатическую активацию. Но на данный момент установлено, что действие различных мочегонных соединений на нейроадренергическую функцию разнородно. Например, хлорталидон, особенно в дозе более 25 мг в сутки, усиливает эту функцию, а гидрохлоротиазид и индапамид не оказывают на нее существенного влияния [15, 16].

Имеются данные о значительном подавлении симпатической активности препаратами из группы антагонистов альдостерона при их изолированном приеме или в комбинации с другими препаратами. Этот эффект был выявлен при оценке симпатической нервной возбуждения с помощью анализа уровня норадреналина в венозной плазме, регистрации эфферентного постганглионарного мышечного симпатического нервного движения в малоберцовом нерве и прямой оценки системной скорости распространения норадреналина [17].

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин короткого действия и в меньшей степени амлодипин и фелодипин) вызывают гиперактивацию симпатической нервной системы, что проявляется в увеличении ЧСС, низкочастотного компонента вариабельности ритма сердца, повышении уровня норадреналина в плазме и активности мышечных симпатических нервов. Влияние пролонгированных форм нифедипина, леркамена и лацидипина на показатели симпатической активности менее выражено или отсутствует [18].

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II уменьшают активность симпатической нервной системы на уровне ее центральных компонентов и могут оказывать ингибирующее действие на уровне периферических окончаний путем снижения скорости распространения адренергического нейротрансмиттера, но клиническая значимость этих эффектов в настоящее время не подтверждена [19].

На основании вышеизложенного нужно отметить, что полученные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что важной целью антигипертензивного лечения должно являться снижение гиперсимпатикотонии, которое вместе с достижением контроля АД позволит получить больший эффект в отношении протекции сердечно-сосудистой системы.

Важно понимать, что антигипертензивные препараты, независимо от их типа, могут способствовать снижению, а не полной нормализации показателей функциональной активности симпатической нервной системы. Таким образом, несмотря на фармакотерапию, риск возникновения органических осложнений АГ остается достаточно высоким, так как в патогенезе этих осложнений большая роль отводится гиперактивации симпатической нервной системы [20].

Ренальная денервация: патофизиологическая обоснованность метода, широта применения, возможные предикторы эффективности

С учетом значительной роли симпатической нервной системы в патогенезе АГ был разработан метод эндовазального воздействия на локальный компонент этой си-

стемы – ренальная денервация (РДН). Патогенетические механизмы гипотензивного действия РДН продолжают изучаться с целью оптимизации показаний для проведения вмешательства, что позволит обеспечить длительное сохранение эффективности процедуры. Предполагалось, что гипотензивный эффект этой процедуры обусловлен прогрессирующим снижением активности почечного афферентного нерва, но в результате специальных исследований было выявлено, что после РДН угнетение симпатического оттока из центральной нервной системы наиболее выражено к 3-му мес. наблюдения, и в дальнейшем степень этих изменений не увеличивается [21]. Поэтому следует обратить внимание на данные, согласно которым гипертензивные эффекты повышения тонуса симпатической нервной системы реализуются в значительной степени через активацию иммуновоспалительных процессов. При этом существенное значение в механизмах терапевтической эффективности РДН отводится ее влиянию на активность воспалительных процессов. В результате исследований получены данные, согласно которым выраженное снижение уровней АД под влиянием РДН ассоциировано с понижением уровней моноцитарного хемотаксического белка-1, интерлейкинов 6, 1 β и 12, а также фактора некроза опухоли (ФНО- α) через 3 и 6 мес. после процедуры [22, 23]. При изучении более отдаленных результатов вмешательства были получены аналогичные результаты. Так, было обнаружено, что снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), альдостерона и активного ренина сохраняется на протяжении 2 лет после РДН и ассоциируется не только со снижением уровней АД, но и с уменьшением массы миокарда левого желудочка. При этом корреляция регрессии гипертрофии левого желудочка со степенью снижения АД отсутствует, что подтверждает прямой кардиопротективный эффект РДН. Также обнаружено, что у пациентов с резистентной АГ значимое прогрессирующее снижение уровня ФНО- α и СРБ наблюдалось уже через 6 мес. после вмешательства, а к 2 годам оно достигло статистической значимости [24–26]. Эти данные подтверждают гипертензивные эффекты симпатической гиперактивации, обусловленные активацией иммуновоспалительных процессов.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что из всех методов, применяемых для лечения пациентов с АГ, только эндоваскулярное воздействие на почечные нервы эффективно снижает уровни АД и к тому же подавляет патологическое повышение иммуновоспалительной активности, что в совокупности с подтвержденным симпатолитическим действием вмешательства обеспечивает его дополнительное органопроактивное действие [27, 28].

В последнее время активно изучаются вопросы, касающиеся возможной реиннервации после проведения РДН. Как функциональная, так и анатомическая реиннервация почечных нервов были зарегистрированы в течение 12 нед. после хирургического проведения РДН у крыс, хотя за период наблюдения уровни норадреналина в почках не возвращались к исходным значениям [29]. У здоровых овец как анатомические, так и функциональные признаки афферентной и эфферентной реиннервации были обнаружены через 11 мес. после проведения РДН (катетер Symplicity Flex), что сопровождалось почти полным восстановлением уровней норадреналина [30]. В статье К. Katsurada и К. Karjo, освещающей анатомиче-

ские и функциональные состояния почечных нервов после РДН, был сделан вывод о том, что при анатомической реиннервации не всегда наблюдается функциональная реиннервация. Вместе с тем вопросы различия эффектов РДН и процесса реиннервации при физиологических и патологических состояниях требуют дальнейшего изучения [32].

Важно отметить, что у больных АГ после проведения РДН гипотензивный эффект процедуры сохраняется на протяжении 3 и более лет. Это ставит под сомнение развитие у них реиннервации, что существенно важно для клинического использования метода [32]. Но следует учитывать, что показатели эффективности РДН существенно варьируют, и до настоящего времени трудно спрогнозировать, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от применения этой методики. В связи с этим выбор идеальной целевой группы пациентов, у которых можно достичь максимального клинического эффекта после проведения РДН, является критическим вопросом.

Как известно, АГ может проявляться как первичная, или эссенциальная, гипертензия или как вторичная гипертензия, вызванная такими причинами, как заболевание почек, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), стеноз почечной артерии и другие. Пациенты с вторичной гипертензией обычно исключались из исследования на первом этапе, если причина вторичной гипертензии установлена на ранней стадии [33]. Поэтому вопрос о том, подходят ли пациенты с вторичной гипертензией для проведения РДН, остается открытым. При СОАС наблюдаются повышенная симпатическая активность и АГ, что свидетельствует в пользу вероятной эффективности РДН, так как гиперактивность симпатической нервной системы и специфические симпатические перекрестные связи между почками и мозгом являются основным механизмом, на который предположительно должна воздействовать процедура. Подтверждением этой гипотезы являются результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором отмечалось снижение уровней АД после РДН у пациентов с АГ и СОАС через 3 и 6 мес. наблюдения, благодаря чему можно предположить, что эти пациенты являются еще одной группой больных, которые могут стать кандидатами для проведения РДН. У пациентов как с АГ, так и с заболеванием почек бывает сложно дифференцировать точную причину и осложнение заболевания. Но имеются данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности РДН для снижения высокого АД у пациентов с нарушенной функцией почек [34, 35].

Причиной более успешного снижения АД с помощью РДН у пациентов с тяжелой АГ является ее связь с повышенным симпатическим тонусом. С этим предположением согласуется то, что прогностическое значение ночного систолического АД и его вариабельности для ответа АД на РДН обусловлено влиянием симпатической нервной системы в поддержании повышенного АД в ночной период времени [36, 37].

В ранних клинических исследованиях РДН проводилась одновременно с приемом нескольких антигипертензивных препаратов, и одним из критериев включения в исследование была РАГ, которая по определению представляет собой отсутствие достижения целевого уровня АД, несмотря на одновременное применение как минимум 3 антигипертензивных препаратов разных классов, принимаемых в максимально переносимых дозах, одним из которых является диуретик. Это стало причиной

искажения результатов, так как без объективной оценки приверженности к лечению сложно дифференцировать эффект лекарств и устройств и определить наличие аддитивных эффектов дивайсов [38].

Отсутствие значимой разницы между РДН и фиктивной группой, наблюдаемой в исследовании SYMPLICITY HTN-3, могло быть обусловлено повышенной приверженностью к лечению в фиктивной контрольной группе, что приводило к сопоставимому снижению АД. В исследовании SYMPATHY, где выполнялась объективная оценка приверженности к лечению, изменение дневного амбулаторного систолического АД через 6 мес. было на 2,0 мм рт. ст. меньше в группе РДН по сравнению с группой, получавшей только медикаментозную терапию, однако у пациентов, стабильно приверженных лечению во время наблюдения, изменение дневного амбулаторного систолического АД было на 3,3 мм рт. ст. больше в группе РДН по сравнению с группой контроля. На основании этого можно сделать вывод о том, что несбалансированная приверженность к лечению может быть искажающим фактором при определении эффекта РДН [39].

В исследовании DENERHTN, где несоблюдение режима приема лекарственных препаратов было одинаково высоким в группе РДН и в контрольной группе, более выраженное снижение АД наблюдалось при сочетании РДН и стандартизированной поэтапной антигипертензивной терапии по сравнению с получением только стандартного поэтапного антигипертензивного лечения. Обращает на себя внимание, что РДН на фоне отсутствия приема антигипертензивных препаратов значительно снизила офисное и 24-часовое АД по сравнению с ложным контролем, согласно исследованиям SPYRAL HTN-OFF MED и RADIANCE-HTN SOLO, включавшим пациентов, которые либо не принимали лекарства вовсе, либо у которых после отмены препаратов прошло 3–4 нед. Эти данные позволили обосновать эффективность вмешательства, избежав при этом различной приверженности пациентов к лечению [40].

Проблема определения показателей, которые позволяют интраоперационно оценивать полноту денервации во время выполнения процедуры, до сих пор изучена недостаточно. Было предложено несколько непосредственных маркеров, включая изменения параметров почечного кровотока, содержание в крови нейротрофического фактора головного мозга и реакцию АД на стимуляцию почечных нервов катетером [41, 42]. Но клиническая значимость использования этих подходов остается недостаточно подтвержденной и нуждается в дальнейшем изучении. Именно поэтому ведется поиск эффективных прогностических факторов, которые можно использовать в качестве доступных для широкого клинического применения критериев отбора больных с РАГ для симпатической денервации почек. По данным наших исследований, в качестве возможного предиктора ответа на РДН оценивалась β -адренореактивность эритроцитарных мембран (β -АРМ). В результате были получены данные, что при исходном систолическом АД > 170 мм рт. ст. и β -АРМ > 40 усл. ед. снижение систолического АД составило 17 мм рт. ст., эффективность РДН была равна 100%, а при исходном систолическом АД < 170 мм рт. ст. и β -АРМ < 40 усл. ед. систолическое АД снизилось в среднем на 4,21 мм рт. ст., что свидетельствует о недостаточной эффективности процедуры [43]. Данный метод на основе суммарной оценки исходных уровней

систолического АД и β -АРМ позволяет прогнозировать антигипертензивную эффективность РДН у больных резистентной АГ и оптимизировать отбор пациентов на это вмешательство.

Следует отметить, что выявление в клинической практике пациентов с гиперактивацией симпатической нервной системы, особенно с повышенной симпатической активностью почечных нервов, сопряжено с определенными сложностями. В качестве наиболее точного маркера почечной симпатической активности может быть выбрана скорость распространения почечных спилловеров норадреналина. Однако ее определение проводится инвазивно, для чего требуется инфузия меченного радиоактивным изотопом норадреналина и забор венозной крови из центральных катетеров, что делает этот метод менее доступным для широкого клинического использования. Согласно имеющимся результатам исследований, после проведения РДН наблюдалось значительное снижение почечного выброса норадреналина (47%) и офисного АД на 22/12 мм рт. ст. [44].

При использовании исходного симпатического тонуса перед РДН в качестве предиктора ответа на вмешательство имеются ограничения в его оценке, в связи с чем лучшими маркерами тонуса симпатической нервной системы и потенциальными предикторами ответа на РДН предлагается считать немедленные физиологические реакции. Y. Xu и соавт. выдвинули предположение, что долгосрочное сохранение эффективности процедуры может быть предсказано на основании повышения АД во время радиочастотного воздействия и степени положительных изменений после него [45]. Исследователи выявили резкое различие в изменениях АД при стимуляции почечных нервов до и после вмешательства, которое имело положительную корреляцию с изменениями показателей 24-часового амбулаторного мониторинга АД через 3–6 мес. после РДН (как с систолическим, так и диастолическим АД). Таким образом, авторы пришли к выводу, что чем более значимо данное различие, тем более выражено долгосрочное снижение уровней АД [46].

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что больные с АГ и «нормальной» симпатической активностью являются потенциальными кандидатами для выполнения РДН, независимо от использования прямых или непрямых методов для оценки тонуса симпатической нервной системы. Однако продолжают исследоваться и другие факторы, позволяющие сделать прогноз о реакции АД на РДН. Например, было обнаружено, что амбулаторное АД после процедуры у лиц женского пола снижается более выраженно [47]. В настоящее время причина данной взаимосвязи остается не до конца изученной, предположительно она обусловлена различиями в нейровегетативных показателях и / или неодинаковой приверженностью к приему антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин. Также, согласно некоторым данным, одним из предикторов ответа на РДН может являться артериальная жесткость. В ряде исследований у пациентов с меньшей артериальной жесткостью, измененной по индексу жесткости артерий и скорости пульсовой волны, наблюдался лучший эффект от РДН по сравнению с пациентами, у которых жесткость артерий была повышена [48, 49].

При оценке результатов исследований SYMPLICITY HTN-3 регистра SYMPLICITY было отмечено, что для изолированной систолической гипертензии характерно повы-

шение артериальной жесткости и менее выраженный ответ на вмешательство, чем у пациентов с сочетанием систолической и диастолической гипертензии [50, 51]. Снижение ответа на РДН при повышении артериальной жесткости обусловлено наличием более выраженных структурных изменений и снижением нейрогенного компонента гипертензии. Однако это не означает, что потенциальная польза от РДН у больных с повышенной жесткостью артерий отсутствует. При исследовании пациентов с резистентной АГ отмечалось уменьшение артериальной жесткости после процедуры, определяемое на основании снижения скорости пульсовой волны, которое нельзя было объяснить только падением уровня АД. Авторами было выдвинуто предположение о снижении симпатических влияний на сосудистую стенку после РДН, что способствовало улучшению механических свойств артерий [52]. Согласно более поздним результатам регистра SYMPLICITY, у пациентов с изолированной систолической АГ и комбинированной систоло-диастолической АГ наблюдалось достаточное снижение уровней АД в ответ на РДН [53].

В исследованиях, где принимали участие пациенты с резистентной АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, гипотензивный эффект РДН у пациентов с изолированной систолической АГ и комбинированной систоло-диастолической АГ также был сопоставимым. Доказано, что изменение упруго-эластических свойств артериальной стенки является важным, но не единственным механизмом развития резистентной АГ. Большую роль в патогенезе резистентной АГ, особенно при СД, играет избыточное удержание натрия и воды под влиянием гиперсимпатикотонии и структурно-функциональных изменений почек. Дополнительная задержка жидкости при СД происходит в результате повышения экспрессии генов ангиотензиногена в почечной ткани, активации экспрессии транспортеров натрия в дистальном сегменте нефрона и глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа в его проксимальных отделах, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма под влиянием альдостерон-стимулирующего действия адипоцитов. Выявлено, что гиперурикемия, встречающаяся у пациентов с СД, также способствует усилению реабсорбции натрия и воды. В связи с этим антигипертензивный эффект вмешательства у больных СД может быть следствием сочетанного влияния процедуры как на сосудистую жесткость, так и на объемзависимый механизм повышения АД. Таким образом, высокая степень вовлеченности задержки жидкости в патофизиологию повышения АД принципиально отличает резистентную АГ у больных с СД от пациентов без нарушений углеводного обмена, в том числе при изолированной систолической АГ. Именно поэтому проведение РДН у больных СД представляется патофизиологически обоснованным. Более того, пациенты с изолированной систолической

АГ в сочетании с СД, в отличие от таковых без диабета, могут получать большую пользу от РДН вследствие очень весомого вклада объемзависимых механизмов повышения АД. Примечательно, что у этой категории больных предикторами ответа на РДН, по данным линейного регрессионного анализа, были не только параметры АД, но и такие маркеры симпатической активности, как уровень метанефринов в суточной моче и среднесуточная вариабельность систолического АД, а также биомаркеры сосудистой жесткости в виде плазменной концентрации ТИМП-1 в плазме крови [54].

Также в качестве факторов, которые могут использоваться для прогнозирования ответов на РДН, предлагается использовать выраженную эндотелиальную дисфункцию и повышенный вазомоторный тонус [55].

Потенциально прогностическим показателем может являться высокая ЧСС, так как зарегистрирована связь исходной ЧСС более 70 уд/мин с более значимым эффектом от РДН в виде снижения среднего офисного, 24-часового, дневного и ночного систолического АД через 3 мес. наблюдения [56].

Выделена еще одна группа пациентов, которые подлежат рассмотрению в качестве потенциальных кандидатов на РДН, – это пациенты с наличием поражения органов-мишеней при АГ, потому что существует вероятность получения ими дополнительной клинической пользы от вмешательства [57].

В исследовании, основанном на оценке изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной АГ после РДН, через 2 года после вмешательства была выявлена зависимость выраженности антигипертензивных и кардиопротективных эффектов РДН от степени снижения адренореактивности в ближайшее время после процедуры [58]. Описанное снижение β -АРМ может расцениваться как отражение влияния РДН. В соответствии с этим может быть сделано предположение о том, что слабо выраженный антигипертензивный эффект РДН или его отсутствие могут являться следствием недостаточной «полноты» денервации. Подтверждение справедливости этого предположения требует дальнейших исследований.

Заключение

АГ является одним из главных факторов риска развития ССЗ и смертности. Существенное значение в механизмах развития АГ имеет вегетативный дисбаланс, а его коррекция сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется разработке и реализации методов лечения, действие которых связано с влиянием на основные звенья патогенеза данного заболевания. Одним из таких перспективных методов является РДН.

Литература / References

1. Nguyen T.N., Chow C.K. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932–933. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Grassi G., Pisano A., Bolignano D., Seravalle G., D'Arrigo G., Quarti-Treviso F. et al. Sympathetic nerve traffic activation in essential hypertension and its correlates: Systematic reviews and meta-analyses. *Hypertension*. 2018;72(2):483–491. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.118.11038.
5. Missouri C.G., Markandu N.D., He F.J., Papavasileiou M.V., Sever P., MacGregor G.A. Urinary catecholamines and the relationship with blood pressure and pharmacological therapy. *J. Hypertens*. 2016;34(4):704–709. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000843.
6. Mancia G., Masi S., Palatini P., Tsioufis C., Grassi G. Elevated heart rate

- and cardiovascular risk in hypertension. *J. Hypertens.* 2021;39(6):1060–1069. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002760.
7. Dell’Oro R., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Bertoli S., Lovati C., Mancia G. et al. Limited reliability of heart rate as a sympathetic marker in chronic kidney disease. *J. Hypertens.* 2021;39(7):1429–1434. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002763.
 8. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Dell’Oro R., Facchetti R., Mancia G. Association between the European Society of Cardiology/European Society of hypertension heart rate thresholds for cardiovascular risk and neuroadrenergic markers. *Hypertension.* 2020;76(2):577–582. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14804.
 9. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am. J. Hypertens.* 2016;29(6):665–675. DOI: 10.1093/ajh/hpw012.
 10. Spruill T.M., Butler M.J., Thomas S.J., Tajeu G.S., Kalinowski J., Castañeda S.F. et al. Association between high perceived stress over time and incident hypertension in black adults: Findings from the Jackson heart study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(21):e012139. DOI: 10.1161/JAHA.119.012139.
 11. Gordon A.M., Mendes W.B. A large-scale study of stress, emotions, and blood pressure in daily life using a digital platform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118(31):e2105573118. DOI: 10.1073/pnas.2105573118.
 12. Song X., Zhang Z., Zhang R., Wang M., Lin D., Li T. et al. Predictive markers of depression in hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(32):e11768. DOI: 10.1097/MD.00000000000011768.
 13. Berra E., Azizi M., Capron A., Høieggren A., Rabbia F., Kjeldsen S.E. et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):297–306. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
 14. Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертонии и выборе способа лечения артериальной гипертонии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2018;(3):88–90.
Rozaanov A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension. *Eurasian cardiological journal.* 2018;(3):92–94. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2018-3-88-94.
 15. Dorresteijn J.A., Schrover I.M., Visseren F.L., Scheffer P.G., Oey P.L., Danser A.H. et al. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J. Hypertens.* 2013;31(2):393–403. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835b6c02.
 16. Menon D.V., Arbiqee D., Wang Z., Adams-Huet B., Auchus R.J., Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1361–1366. DOI: 10.1210/jc.2008-2660.
 17. Raheja P., Price A., Wang Z., Arbiqee D., Adams-Huet B., Auchus R.J. et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension.* 2012;60(2):319–325. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194787.
 18. Grassi G., Seravalle G., Turri C., Bolla G., Mancia G. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension.* 2003;41(3):558–562. DOI: 10.1161/01.HYP.0000058003.27729.5A.
 19. Struck J., Muck P., Trübger D., Handrock R., Weidinger G., Dendorfer A. et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 2002;20(6):1143–1149. DOI: 10.1097/00004872-200206000-00026.
 20. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J. Hypertens.* 2009;27(8):1509–1520. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832e9500.
 21. DiBona G.F. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension.* 2013;61(3):556–560. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00633.
 22. Hering D., Lambert E.A., Marusic P., Walton A.S., Krum H., Lambert G.W. et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61(2):457–464. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
 23. Xiao L., Kirabo A., Wu J., Saleh M.A., Zhu L., Wang F. et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ. Res.* 2015;117(6):547–557. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306010.
 24. Harwani S.C., Raikwar N.S., Ratcliff J.A., Allamargot C., Chappleau M.W., Abboud F.M. Renal denervation prevents cholinergic mediated hypertension and renal macrophage infiltration. *Circulation.* 2017;136(1):A20885. DOI: 10.1161/circ.136.suppl_1.20885.
 25. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(4):423–432.
Zyubanov I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension.* 2019;25(4):423–432. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
 26. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2019;34(4):118–127.
Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2019;34(4):118–127. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
 27. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):28–37.
Zyubanov I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37.
 28. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А. и др. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4006.
Zyubanov I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A. et al. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4006. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4006.
 29. Rodionova K., Fiedler C., Guenther F., Grouzmann E., Neuhuber W., Fischer M.J. et al. Complex reinnervation pattern after unilateral renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016;310(9):R806–R818. DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2014.
 30. Booth L.C., Nishi E.E., Yao S.T., Ramchandra R., Lambert G.W., Schlaich M.P. et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension.* 2015;65(2):393–400. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04176.
 31. Katsurada K., Kario K. Emerging topics on renal denervation in hypertension: anatomical and functional aspects of renal nerves. *Hypertens. Res.* 2023;46(6):1462–1470. DOI: 10.1038/s41440-023-01266-2.
 32. Tsioufis C., Ziakas A., Dimitriadis K., Davlouros P., Marketou M., Kasiakogias A. et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin. Res. Cardiol.* 2017;106(5):322–330. DOI: 10.1007/s00392-016-1056-z.
 33. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., Florczak E., Januszewicz M., Michalowska I. et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension.* 2018;72(2):381–390. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180.
 34. Jeong J.H., Fonkoue I.T., Quyyumi A.A., DaCosta D., Park J. Nocturnal blood pressure is associated with sympathetic nerve activity in patients with chronic kidney disease. *Physiol. Rep.* 2020;8(20):e14602. DOI: 10.14814/phy2.14602.
 35. Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
 36. Gosse P., Cremer A., Kirtane A.J., Lobo M.D., Saxena M., Daemen J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring to predict response to renal denervation: A post hoc analysis of the RADIANCE-HTN SOLO study. *Hypertension.* 2021;77(2):529–536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16292.

37. Kario K., Wang T.D. Perspectives of renal denervation from hypertension to heart failure in Asia. *Hypertens. Res.* 2022;45(2):193–197. DOI: 10.1038/s41440-021-00751-w.
38. Kandzari D.E., Mahfoud F., Bhatt D.L., Böhm M., Weber M.A., Townsend R.R. Confounding factors in renal denervation trials: Revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. *Hypertension.* 2020;76(5):1410–1417. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745.
39. de Jager R.L., de Beus E., Beeftink M.M., Sanders M.F., Vonken E.J., Voskuil M. et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension.* 2017;69(4):678–684. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818.
40. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators (2020) Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1444–1451. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
41. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H., Gaede L., Troidl C., Haidner V. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a marker for immediate assessment of the success of renal sympathetic denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1151–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.071.
42. de Jong M.R., Hoogerwaard A.F., Adiyaman A., Smit J.J., Heeg J.E., van Hasselt BAAM. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation. *Blood Press.* 2018;27(5):271–279. DOI: 10.1080/08037051.2018.1463817.
43. Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):98–107.
- Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A. et al. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):98–107. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
44. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
45. Xu Y., Xiao P., Fan J., Chen W., Du H., Ling Z. et al. Blood pressure elevation response to radiofrequency energy delivery: one novel predictive marker to long-term success of renal denervation. *J. Hypertens.* 2018;36(12):2460–2470. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001839.
46. de Jong M.R., Adiyaman A., Gal P., Smit J.J., Delnoy P.P., Heeg J.E. et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension.* 2016;68(3):707–714. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492.
47. Persu A., Azizi M., Jin Y., Volz S., Rosa J., Fadl Elmula F.E. et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J. Hypertens.* 2014;32(12):2422–2427. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000347.
48. Zweiker D., Lambert T., Steinwender C., Weber T., Suppan M., Brussee H. et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J. Hypertens.* 2019;37(11):2290–2297. DOI: 10.1097/HJH.00000000000002190.
49. Sata Y., Hering D., Head G.A., Walton A.S., Peter K., Marusic P. et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation. *J. Hypertens.* 2018;36(6):1414–1422. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001682.
50. Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L., Esler M., Ewen S., Fahy M. et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur. Heart J.* 2017;38(2):93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325.
51. Baroni M., Nava S., Giupponi L., Meani P., Panzeri F., Varrenti M. et al. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and blood pressure control in resistant hypertensive patients: A single centre prospective study. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015;22(4):411–416. DOI: 10.1007/s40292-015-0121-4.
52. Fengler K., Rommel K.P., Lapusca R., Blazek S., Besler C., Hartung P. et al. Renal denervation in isolated systolic hypertension using different catheter techniques and technologies. *Hypertension.* 2019;74(2):341–348. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13019.
53. Schmieder R.E., Mahfoud F., Mancía G., Narkiewicz K., Rulope L., Hutton D. et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPLICITY registry. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2023;9(6):575–582. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac056.
54. Steinmetz M., Nelles D., Weisser-Thomas J., Schaefer C., Nickenig G., Werner N. Flow-mediated dilation, nitroglycerin-mediated dilation and their ratio predict successful renal denervation in mild resistant hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(7):611–615. DOI: 10.1007/s00392-018-1236-0.
55. Böhm M., Tsioufis K., Kandzari D.E., Kario K., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Effect of heart rate on the outcome of renal denervation in patients with uncontrolled hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(10):1028–1038. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.044.
56. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., Tsioufis C., Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2018;36(8):1614–1621. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
57. Rodríguez-Leor O., Jaén-águila F., Segura J., Núñez-Gil I.J., García-Touchard A., Rubio E. et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. *REC Interv. Cardiol.* 2022;4:39–46. DOI: 10.24875/RECICE.M21000235.
58. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертонией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология.* 2021;61(8):32–39.
- Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarskij S.E., Lichikaki V.A., et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya.* 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Скомкина И.А. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунжинова С.А. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Afanasiev S.A. – development of study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

Skomkina I.A. – data analysis and interpretation, final approval of manuscript for publication, preparation and sending of the manuscript.

Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A. Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A. – literature search, data analysis and interpretation, revision of critical intellectual content, manuscript design.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Скомкина Ирина Александровна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

Е-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Е-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Е-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Е-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Е-mail: manankovalera@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Е-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

Е-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Вторушина Анастасия Анатольевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

Е-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Хунхинова Симжит Андреевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Е-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Е-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Поступила 30.10.2023;
рецензия получена 29.01.2024;
принята к публикации 13.02.2024.

Information about the authors

Irina A. Skomkina, Medical Resident, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

Е-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Е-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Е-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Е-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Valeriia A. Lichikaki, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Е-mail: manankovalera@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Е-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

Е-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Anastasiya A. Vtorushina, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

Е-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Simzhit A. Khunkhinova, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Е-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Sergej A. Afanasiev Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Е-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Valeriia A. Lichikaki, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Received 30.10.2023;
review received 29.01.2024;
accepted for publication 13.02.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57>
УДК 616.12-008.46-002.2:576.311.347]-07

Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности

А.А. Гарганеева¹, Е.А. Кужелева¹, О.В. Тукиш¹, К.Н. Витт¹,
С.Л. Андреев¹, Э.Ф. Муслимова¹, В.А. Корепанов¹,
С.А. Афанасьев¹, М.О. Гуля¹, Е.Е. Сыромятникова²,
Е.А. Владимирова¹, И.В. Степанов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В статье представлены предварительные результаты исследования ассоциации прямых ультраструктурных характеристик митохондрий (МТХ) в кардиомиоцитах и косвенных признаков митохондриальной дисфункции с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности (ХСН). Продемонстрировано, что нарушение ультраструктуры МТХ кардиомиоцитов, по данным электронной микроскопии миокарда, сопровождается снижением скорости поглощения кислорода МТХ лейкоцитов периферической крови, разобщением процессов окисления и фосфорилирования, повышением скорости вымывания радиофармпрепарата (РФП) из миокарда, свидетельствуя о повреждении мембран МТХ, низкой толерантности к физической нагрузке и снижении потребления кислорода на пике нагрузочного теста, что подтверждает перспективность исследования ассоциаций косвенных признаков митохондриальной дисфункции с ультраструктурными изменениями МТХ кардиомиоцитов и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; митохондрия; электронная микроскопия; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; спирометрия; дыхательная функция митохондрий.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-00009, https://rscf.ru/project/23-75-00009/ .
Соответствие принципам этики:	пациентка была включена в клиническое исследование после подписания информированного согласия (грант РНФ № 23-75-00009, протокол одобрен ЛЭК, № 241 от 09.03.2023 г.).
Для цитирования:	Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Андреев С.Л., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Афанасьев С.А., Гуля М.О., Сыромятникова Е.Е., Владимирова Е.А., Степанов И.В. Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57 .

✉ Кужелева Елена Андреевна, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Possibilities of mitochondrial dysfunction diagnosis in chronic heart failure

Alla A. Garganeeva¹, Elena A. Kuzheleva¹, Olga V. Tukish¹, Karina N. Vitt¹,
Sergey L. Andreev¹, Elvira F. Muslimova¹, Viacheslav A. Korepanov¹,
Sergey A. Afanasiev¹, Marina O. Gulya¹, Ekaterina E. Syromyatnikova²,
Ekaterina A. Vladimirova¹, Ivan V. Stepanov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The article presents preliminary study results of association of direct ultrastructural characteristics of mitochondria (MTC) in cardiomyocytes and indirect signs of mitochondrial dysfunction with clinical course and outcomes of chronic heart failure (CHF). According to electron microscopy of the myocardium a violation of the ultrastructure of MTC of cardiomyocytes is accompanied by a decrease in the rate of oxygen absorption by mitochondria of leukocytes of peripheral blood, separation of oxidation and phosphorylation processes, an increased rate of radiopharmaceuticals leaching from myocardium, indicating mitochondrial membrane damage, low tolerance to physical load and reduced oxygen consumption at peak of load test, which confirms the feasibility of studying associations of indirect signs of mitochondrial dysfunction with ultrastructural changes in the mitochondrial cardiomyocytes and clinical manifestations of heart failure.

Keywords:	chronic heart failure; ischemic heart disease; mitochondria; electron microscopy; SPECT; spirometry; respiratory function of mitochondria
Funding:	the study was funded by grant No. 23-75-00009 from the Russian Science Foundation. Link to project information: https://rscf.ru/project/23-75-00009/ .
Compliance with ethical standards:	the patient signed an informed consent (grant RSF No. 23-75-00009, protocol approved by LAC, 241 from 09.03.2023).
For citation:	Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Andreev S.L., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Afanasiev S.A., Gulya M.O., Syromyatnikova E.E., Vladimirova E.A., Stepanov I.V. Possibilities of diagnosis of mitochondrial dysfunction in chronic heart failure. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний, а с учетом высокой распространенности является пандемией современного общества [1, 2]. Ишемическая этиология выявляется более чем в половине (50,3%) случаев сердечной недостаточности в амбулаторной клинической практике [3] и более чем в 90% среди больных с ХСН, госпитализированных в специализированный кардиологический стационар [4].

Фундаментальное обоснование прогрессирования ишемической дисфункции миокарда базируется на современных концепциях патогенеза ХСН, при этом важное значение имеют изменения процессов биоэнергетики кардиомиоцитов в условиях повторяющихся ишемических событий [5]. Как известно, основными клеточными органеллами, отвечающими за процессы внутриклеточного метаболизма, являются митохондрии (МТХ). В ус-

ловиях повторяющихся эпизодов ишемии / реперфузии при стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарных артерий (КА) происходит нарушение функции МТХ, усиление проницаемости их мембран для ионов кальция, нарушение функционирования дыхательной цепи переноса электронов [5].

При этом изучение МТХ при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности у больных с ХСН, является актуальной развивающейся темой, о чем свидетельствует прогрессивное увеличение публикаций в международных базах цитирования. Вместе с тем исследования проводятся преимущественно на лабораторных животных или клеточных линиях с искусственным моделированием патологического процесса. Морфологические исследования ультраструктуры МТХ кардиомиоцитов человека встречаются в литературе гораздо реже, что связано, безусловно, со сложностью получения биопсийного материала. У пациентов с ХСН дисфункциональные МТХ характеризуются значительной дисперсией размеров,

дезорганизацией крист, изменением локализации относительно миофибрилл [6].

В настоящее время изучается ряд неинвазивных маркеров митохондриальной дисфункции, включая феномен ускоренного вымывания $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), повышение числа копий митохондриальной ДНК (мтДНК) и концентрации цитохрома С в крови, нарушение дыхательной функции МТХ лейкоцитов. Вместе с тем точность данных методик в диагностике структурных изменений МТХ кардиомиоцитов, а также прогнозе пациентов с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, на сегодняшний день не установлена. В связи с этим был разработан протокол исследования «Ассоциация прямых ультраструктурных характеристик митохондрий в кардиомиоцитах и косвенных признаков митохондриальной дисфункции с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности».

В настоящее время проводится проспективное когортное исследование с включением пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), которым запланировано проведение коронарного шунтирования (КШ). Протокол исследования зарегистрирован на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT05770349, где более подробно описан его дизайн.

В настоящей статье будет представлен клинический пример, иллюстрирующий ассоциацию структурных изменений МТХ кардиомиоцитов ушка правого предсердия с повышением скорости вымывания $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ по данным ОФЭКТ, снижением эффективности сопряжения дыхания и фосфорилирования в МТХ лейкоцитов периферической крови и клиническими проявлениями сердечной и коронарной недостаточности.

Описание клинического случая

Пациентка К., 47 лет, госпитализирована в плановом порядке в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для определения тактики медицинской помощи. На момент поступления предъявляла жалобы на инспираторную одышку при обычной физической нагрузке, соответствующую III функциональному классу (ФК) ХСН (NYHA), слабость, ощущения перебоев в работе сердца, типичные ангинозные боли при обычной нагрузке (ФК III ИБС), купирующиеся нитроглицерином.

Впервые отметила появление ангинозных болей около 3 лет назад, однако обратилась за медицинской помощью только спустя 2 года, когда стала беспокоить одышка при обычной физической нагрузке. При проведении электрокардиографии было зарегистрировано наличие зубца Q в отведениях II, III, aVF, расцененное как постинфарктные изменения, что подтверждалось наличием зоны гипокинезии в заднебоковой области ЛЖ при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). Кроме этого, регистрировалось значительное снижение ФВ ЛЖ до 40%, что подтверждало диагноз ХСН. Пациентка была направлена на госпитализацию для проведения коронароангиографии (КАГ) и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При КАГ выявлен многосудистый стенозирующий атеросклероз КА (проксимальный сегмент огибающей артерии – 100%, проксимальный сегмент передней нисходящей артерии – 75%, проксимальный сегмент правой коронарной артерии – 60%, средний сегмент этого же сосуда – 95%). При проведении перфузионной скintiгра-

фии миокарда с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в условиях функционального покоя был выявлен дефект перфузии 7% в бассейне огибающей артерии, который явился маркером постинфарктного кардиосклероза. По данным спирометрии, максимальное потребление кислорода на пике нагрузочной пробы (нагрузка 50 Вт) составило 8,1 мл/кг/мин при нормальных показателях спирограммы, что соответствует клиническим проявлениям ХСН на уровне III ФК. Причиной прекращения нагрузки явилась депрессия сегмента ST на ЭКГ на 2 мм. Решением кардиокоманды пациентке было рекомендовано проведение реваскуляризации КА посредством КШ.

После подписания информированного согласия пациентка была включена в клиническое исследование (грант РФФИ № 23-75-00009, протокол одобрен ЛЭК, № 241 09.03.2023 г.).

В предоперационном периоде помимо общеклинического обследования был осуществлен забор венозной крови в вакутейнеры с ЭДТА для выделения МТХ лейкоцитов методом дифференциального центрифугирования. Дыхательную активность изолированных МТХ исследовали в инкубационных средах стандартного состава с добавлением сукцината в качестве субстрата окисления [7]. Исследование проводили в ячейке (1 мл) при постоянной температуре (25–27 °С) и перемешивании магнитной мешалкой. В оксигенированную среду инкубации последовательно вносили 100 мкл суспензии МТХ и 200 мкМоль АДФ (субстрат фосфорилирования). Регистрацию снижения концентрации кислорода осуществляли полярографическим методом. Скорость потребления кислорода (нМоль O_2 /мин/мг белка МТХ) рассчитывали в двух метаболических состояниях – V3 (наличие в среде инкубации достаточного количества кислорода, субстратов окисления и фосфорилирования) и V4 (по исчерпанию АДФ). Коэффициент сопряженности окисления и фосфорилирования – дыхательный контроль (ДК) – рассчитывали по формуле $V3/V4$.

Согласно полученным данным, у пациентки скорость V3 составила 39,7 нмоль O_2 /мин/мг белка МТХ; скорость V4 – 18,5 нмоль O_2 /мин/мг белка МТХ, коэффициент ДК – 2,14 у. е., тогда как по литературным данным, оптимальным считается значение ДК, равное 3–5 у. е. [8]. Таким образом, у пациентки регистрировалось снижение дыхательной активности МТХ лейкоцитов периферической крови, что свидетельствует о недостаточном образовании АТФ в клетках, необходимого для реализации энергетически зависимых процессов.

При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) сердца произведен расчет скорости вымывания радиофармпрепарата (РФП) как соотношение стандартизированного поглощения (standardized uptake value (SUV)) РФП на ранних и отсроченных сканах в миокарде с поправкой на распад ^{99m}Tc ($WR = (SUV_e - SUV_d \times t) / SUV_e \times 100\%$, где SUV_e – стандартизированное поглощение на ранних сканах, SUV_d – стандартизированное поглощение на отсроченных сканах, t коэффициент на распад ^{99m}Tc , где $t = 1 / (1/2)^x$, $x = (T_e - T_d) / 6,3$, T_e – время раннего сканирования, T_d – время отсроченного сканирования). По результатам анализа установлена повышенная скорость вымывания РФП $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ из миокарда у данной пациентки, которая составила 34,82%, что, согласно литературным данным, свидетельствует о наличии митохондриальной дисфункции [9].

При проведении кардиохирургического вмешательства на этапе канюляции был осуществлен забор образца миокарда ушка правого предсердия, биоптат помещался в забуференный раствор глютарового альдегида. В последующем образцы фиксировались в забуференном 0,1М какодилатным буфером (pH 7,4) 2,5% растворе глютарового альдегида и 4% растворе параформальдегида в течение 2–3 ч и постфиксировались в 1% растворе четырехокси осмия в течение 2 ч. Затем материал дегидратировался в этиловых спиртах восходящей концентрации. Дегидратированные препараты заключались в смесь смол эпон-а-ралдит с последующей полимеризацией. Электронная

микроскопия осуществлялась с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-1400 (JEOL, Япония), оптимизированного для получения высококонтрастных высокоразрешающих изображений биологических тканей (Центр коллективного пользования «Субдифракционная микроскопия» на базе Отдела электронной микроскопии НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ).

Согласно данным электронной микроскопии (рис. 1, 2), в кардиомиоцитах ушка правого предсердия отмечается значительное снижение числа межфибриллярных МТХ, обеспечивающих энергией процессы сокращения и расслабления кардиомиоцитов.

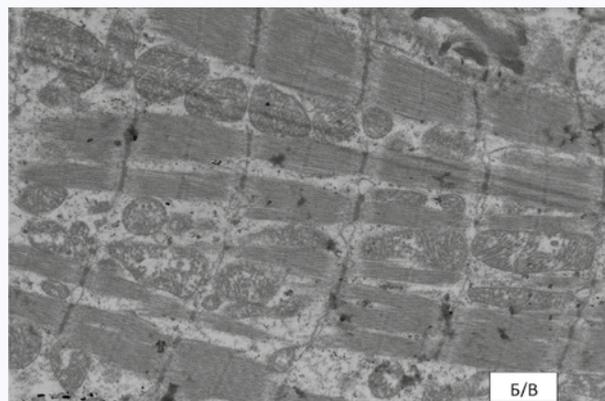
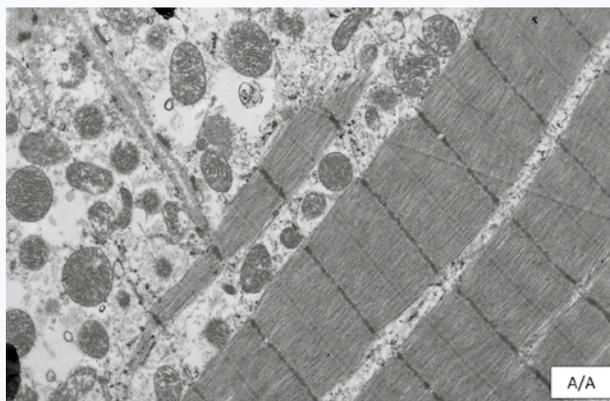


Рис. 1 (А–В). Ультраструктура кардиомиоцитов ушка правого предсердия у пациентки с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: визуализируются межфибриллярные митохондрии, которые неплотно прилегают друг к другу, имеют выраженную дисперсию размеров и формы и сохраненную внутреннюю структуру крист; электронограмма, увеличение $\times 5000$

Fig. 1 (A–C). Ultrastructure of cardiomyocytes of the right atrial appendage in a patient with CHF and coronary heart disease: interfibrillar mitochondria, fitting tightly to each other, are visualized and have a pronounced dispersion of size and shape and preserved internal structure of the cristae; electron diffraction pattern, magnification $\times 5000$

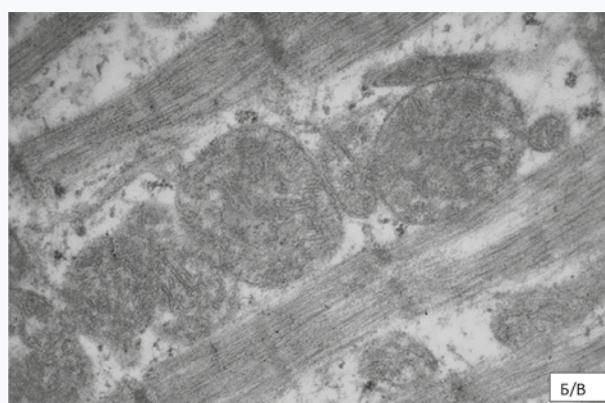
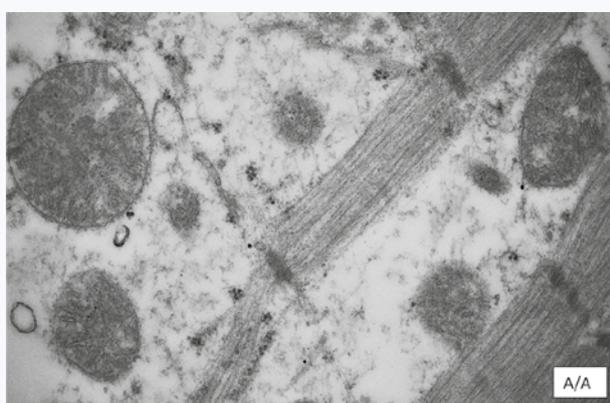


Рис. 2 (А–Б). Ультраструктура кардиомиоцитов ушка правого предсердия у пациентки с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: визуализируются отдельно расположенные межфибриллярные митохондрии с выраженной дисперсией размеров, отсутствием (А) или единичными (Б) межмитохондриальными контактами, сохраненной внутренней структурой крист; электронограмма, увеличение $\times 15\,000$

Fig. 2 (A–B). Ultrastructure of cardiomyocytes of the right atrial appendage in a patient with CHF and coronary heart disease: separately located interfibrillar mitochondria with pronounced size dispersion, absence (A) or single (B) intermitochondrial contacts, preserved internal cristae structure are visualized; electron diffraction pattern, magnification $\times 15,000$

Отдельные МТХ располагаются на значительном расстоянии друг от друга. Тогда как согласно данным литературы, в патологически неизменном миокарде межфибриллярные МТХ плотно прилегают друг к другу, соприкасаясь внешними мембранами и образуя большое количество межмитохондриальных контактов, объединяющих МТХ кардиомиоцитов в структурные и энергетические кластеры [10, 11]. Отсутствие таких контактов является признаком выраженных деструктивных изменений МТХ кардиомиоцитов [12]. Нарушение кластерной структуры межфибриллярных МТХ, характеризующееся уменьшением плотности и количества межмитохондриальных контактов, по всей видимости, является ключевым ультраструктурным признаком митохондриальной дисфункции, сопровождающей течение и прогрессирование ХСН.

При этом характерной чертой является то, что сами митохондрии на ультратонких серийных срезах имеют выраженную дисперсию размеров и формы (от овоидной и округлой до полигональной в части полей зрения). Однако внутренняя ультраструктура данных органелл сохранена: в большинстве препаратов достаточно отчетливо визуализируется складчатый характер внутренней мембраны МТХ – кристы, что свидетельствует о сохраненной функциональной активности имеющихся МТХ.

Заключение

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует тесную взаимосвязь ультраструктурных особенностей строения МТХ кардиомиоцитов с выраженными клиническими проявлениями сердечной недоста-

точности и снижением ФВ ЛЖ. При этом энергетический дефицит, развивающийся в условиях резкого снижения количества межфибриллярных МТХ, сопровождающийся также появлением аномалий в кластерной структуре описанных органелл, может являться одной из основных причин снижения сократительной способности миокарда, наряду с общей перестройкой структуры миокарда, обусловленной заместительным постинфарктным кардиосклерозом.

Нарушение структуры и функции МТХ кардиомиоцитов сопровождается снижением скорости поглощения кислорода МТХ лейкоцитов периферической крови, разобщением процессов окисления и фосфорилирования, повышением скорости вымывания РФП из миокарда, что может свидетельствовать о структурной перестройке и повреждении мембран МТХ кардиомиоцитов. Данные процессы сочетаются с низкой толерантностью к физической нагрузке и снижением потребления кислорода на пике нагрузочного теста, что подтверждает перспективность исследования ассоциации косвенных признаков митохондриальной дисфункции с ультраструктурными изменениями МТХ кардиомиоцитов и клиническими проявлениями ХСН.

В дальнейшем в рамках исследования будет осуществляться накопление клинического материала, последующая статистическая обработка результатов с определением параметров чувствительности и специфичности косвенных признаков митохондриальной дисфункции в диагностике структурных изменений МТХ кардиомиоцитов.

Литература / References

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083.
2. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrabekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasyuk Yu.A. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(3):8–12. Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. *Epidemiology (literature review)*. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(3):8–12. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
4. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer N.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593.
5. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(S12):18–26. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):18–26. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2605.
6. Gewirtz H., Dilsizian V. Myocardial viability: Survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia. *Circ. Res*. 2017;120(7):1197–1212. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307898.
7. Unno K., Isobe S., Izawa H., Cheng X.W., Kobayashi M., Hirashiki A. et al. Relation of functional and morphological changes in mitochondria to myocardial contractile and relaxation reserves in asymptomatic to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2009;30(15):1853–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp184.
8. Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Активность дыхания изолированных кардиомиоцитов и микровязкость их мембран у крыс разных возрастов при сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):51–56. Korepanov V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. Respiration in isolated cardiomyocytes and microviscosity of their membranes in rats of different ages with heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):51–56. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-51-56.
9. Еремеев С.А., Ягужинский Л.С. О локальном сопряжении систем электронного транспорта и синтеза АТФ в митохондриях. Теория и эксперимент. *Биохимия*. 2015;80(5):682–688. Ereemeev S.A., Yaguzhinsky L.S. On the local coupling of SYSTEMS of electron transport and ATP synthesis in mitochondria. Theory and experiment. *Biochemistry*. 2015;80(5):682–688. (In Russ.).
10. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., Cheng X.W., Unno K., Funahashi H. et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;14:61(19):2007–2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.074.
11. Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Характер образования межмитохондриальных контактов в процессе онтогенетического формирования митохондриального аппарата в норме и в условиях гипоксического повреждения кардиогеनेза. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2014;2. Ivanchenko M.V., Tverdokhlebov I.V. The nature of the formation of intermitochondrial contacts during the ontogenetic formation of the mitochondrial apparatus in normal conditions and under conditions of hypoxic damage to cardiogenesis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;2. (In Russ.).

- Huang X., Sun L., Ji S., Zhao T., Zhang W., Xu J. et al. Kissing and nanotunneling mediate intermitochondrial communication in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(8):2846–2851. DOI: 10.1073/pnas.1300741110.
- Бакеева Л.Е., Сударикова Ю.В., Цыпленкова В.Г. Межмитохондриальные контакты как специальная межмембранная контактная структура, объединяющая митохондрии в единую морфофункциональную систему. *Информационный бюллетень РФФИ. Биология, медицинская наука*. 1999;7.

Бакеева Л.Е., Сударикова Ю.В., Цыпленкова В.Г. Intermitochondrial contacts as a special intermembrane contact structure that unites mitochondria into a single morphofunctional system. *RBRF Information Bulletin. Biology, medical science*. 1999;7. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, участвовали в подготовке текста статьи.

Тукиш О.В., Витт К.Н. организовали сбор данных, участвовали в подготовке текста статьи.

Андреев С.Л. отбирал пациентов согласно критериям включения, осуществлял забор биопсийного материала.

Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А. проводили анализ дыхательной функции митохондрий, участвовали в подготовке текста статьи.

Гуля М.О. проводила ОФЭКТ, участвовала в подготовке текста статьи.

Сыроматникова Е.Е. участвовала в анализе и описании микрофотографий.

Владимирова Е.А. проводила спировелоэргометрию, участвовала в подготовке текста статьи.

Степанов И.В. участвовал в анализе и описании микрофотографий.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of authors

Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Afanasiev S.A. proposed the study concept and developed its protocol, participated in the preparation of the text of the article.

Tukish O.V., Vitt K.N. organized the data collection, participated in the article drafting.

Andreev S.L. selected patients according to inclusion criteria, carried out a biopsy material.

Muslimova E.F., Korepanov V.A. analyzed the respiratory function of mitochondria, participated in the preparation of the text of the article.

Gulya M.O. conducted SPECT, participated in the preparation of the text of the article.

Syromatnikova E.E. participated in the analysis and description of microphotographs.

Vladimirova E.A. conducted spirovolemterometry, participated in the preparation of the text of the article.

Stepanov I.V. participated in the analysis and description of microphotographs.

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

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Тукиш Ольга Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

Витт Карина Николаевна, аспирант, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: Karinavitt@list.ru.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

E-mail: anselen@rambler.ru.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, ведущий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

Karina N. Vitt, Graduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: Karinavitt@list.ru.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

e-mail: anselen@rambler.ru.

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

e-mail: muslimovef@yandex.ru.

Viacheslav A. Korepanov, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Sergey A. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-5689-9754>.

E-mail: mgulyatomsk@mail.ru.

Сыромятникова Екатерина Егоровна, студент 6-го курса, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0009-4372-4782>.

E-mail: Katy00.syrr@gmail.com.

Владимирова Екатерина Александровна, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1787-4260>.

E-mail: aleksandrova@cardio-tomsk.ru.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Кужелева Елена Андреевна, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Marina O. Gulya, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-5689-9754>.

E-mail: mgulyatomsk@mail.ru.

Ekaterina E. Syromyatnikova, 6th-year Student, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0009-4372-4782>.

E-mail: Katy00.syrr@gmail.com.

Ekaterina A. Vladimirova, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1787-4260>.

E-mail: aleksandrova@cardio-tomsk.ru.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Elena A. Kuzheleva, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Поступила 28.11.2023;
рецензия получена 01.02.2024;
принята к публикации 14.02.2024.

Received 28.11.2023;
review received 01.02.2024;
accepted for publication 14.02.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-58-63>
УДК 616.124-008.3-039.1-073.97:616-001.83

Особенности реакции молодых физически активных мужчин с феноменом ранней реполяризации желудочков на гипоксическую гипоксию

М.В. Кабанов¹, В.Н. Носов¹, М.М. Галагудза²,
А.В. Сизов³, Е.А. Демченко²

¹ Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем» (ФГУП «ГосНИИПП»),
191167, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 29

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России),
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГПМУ Минздрава России),
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Аннотация

Цель исследования: оценка реакции молодых здоровых мужчин с феноменом ранней реполяризации желудочков (ФРП), ведущих физически активный образ жизни, на гипоксическую гипоксию, смоделированную путем ингаляции гипоксической газовой смеси (ИГГС).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 17 человек (6 – с ФРП и 11 – без ФРП), которым исходно, на 1-й и 10-й день после ИГГС выполняли электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), проводили клинический анализ крови и измеряли концентрацию эритропоэтина в крови.

Результаты. Выявлено, что в группе с ФРП конечный систолический объем (КСО) левого желудочка был в среднем на 13,8% больше, а фракция выброса (ФВ) левого желудочка – в среднем на 8% меньше ($p = 0,01$), чем в группе сравнения. Эти показатели не изменились в ответ на ИГГС. В группе лиц с ФРП по сравнению с испытуемыми без ФРП после ИГГС концентрация эритропоэтина в крови была в среднем выше (на 1-й день – на 79%, $p = 0,027$; на 10-й день – на 64%, $p = 0,003$); содержание ретикулоцитов с высокой флуоресценцией было в среднем больше в 1-й день после ИГГС (на 69%, $p = 0,03$), а содержание ретикулоцитов со средней флуоресценцией было в среднем больше на 10-й день после ИГГС (на 13%, $p = 0,04$); на 10-й день после ИГГС гематокрит и концентрация гемоглобина оказались в среднем ниже на 5% ($p = 0,01$) и 12% ($p = 0,01$) соответственно.

Заключение. Таким образом, у лиц с ФРП отмечается более выраженная активация системы эритропоэза в ответ на нормобарическую гипоксию.

Ключевые слова:	феномен ранней реполяризации, феномены J-волны, гипоксия.
Финансирование:	исследование выполнено за счет собственных средств авторов.
Для цитирования:	Кабанов М.В., Носов В.Н., Галагудза М.М., Сизов А.В., Демченко Е.А. Особенности реакции молодых физически активных мужчин с феноменом ранней реполяризации желудочков на гипоксическую гипоксию. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):58–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-58-63 .

Кабанов Михаил Владимирович, e-mail 431sector@gosniipp.ru.

Reaction of young physically active men with early repolarization phenomena on a cycle of inhalations of a hypoxic gas mixture

Michail V. Kabanov¹, Victor N. Nosov¹, Michail M. Galagudza²,
Anna V. Vyushina¹, Alexey V. Sizov, Elena A. Demchenko²

¹ Federal State Unitary Enterprise "State Science Research Institute of Applied Problems" (FSUE «SSRIAP»),
27, Bypass Chanel embankment, Saint-Petersburg, 191167, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Almazov National Medical Research Centre),
2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SPSPMU),
2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Abstract

Aim: To examine a reaction of young physically active men with early repolarization phenomena (ERP) on an inhalation of a hypoxic gas mixture (IHGM).

Material and Methods. 17 men (6 with ERP & 11 without it) participated in our study. ECG, echocardiography, clinical blood test and erythropoietin blood test were carried out to every of them initially and on the 1-st and 10-th days after the IHGM.

Results. It was found that end systolic volume was 13,8% more ($p = 0,01$) and ejection fraction was 8% less ($p = 0,01$) in ERP group than in non ERP group. These indicators were not change after IHGM. In ERP group on 1-st day after IHGM erythropoietin concentration was 79% more ($p = 0,027$) and on a 10-th day was 64% more ($p = 0,003$) than in non-ERP group. In ERP group high fluorescent reticulocyte count on a 1-st day after IHGM was 69% more ($p = 0,03$) and middle fluorescent reticulocyte count on a 10-th day after IHGM was 13% more ($p = 0,04$) than in non-ERP group. On a 10-th day after IHGM hematocrit and hemoglobin concentration were 5% ($p = 0,01$) and 12% ($p = 0,01$) less than in non ERP group.

Conclusion. Thus, men with ERP have a pronounced reaction of the erythropoiesis system on normobaric hypoxia.

Keywords:	early repolarization phenomenon, J-wave abnormalities, hypoxia.
Funding:	the research was performed at the expense of own means of authors.
For citation:	Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., Vyushina A.V., Sizov A.V., Demchenko E.A. Reaction of young physically active men with early repolarization phenomena on a cycle of inhalations of a hypoxic gas mixture. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):58–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-58-63 .

Введение

Феномен ранней реполяризации желудочков (ФРП) – частая находка на электрокардиограмме у молодых здоровых и физически активных мужчин [1]. Длительное время считалось, что эта аномалия является вариантом нормы и никак не влияет на внутрисердечную гемодинамику и работоспособность [2, 9]. За последние десятилетия появились работы, указывающие на относительное увеличение у лиц с ФРП по сравнению с лицами без ФРП конечного систолического размера (КСР), а также снижение фракции выброса (ФВ), диастолического наполнения левого желудочка, минутного объема кровообращения (МОК) и максимального потребления кислорода (МПК), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и кардиореспираторного нагрузочного тестирования [3, 4].

В то же время имеется работа, в которой при обследовании спортсменов не выявлено никаких различий размеров полостей, ударного объема или ФВ у лиц с ФРП и

без него [5]. Более того, авторами было продемонстрировано, что, несмотря на одинаковый спортивный стаж, атлеты с ФРП имели более высокую аэробную тренированность, оцененную по величине МПК в пересчете на килограмм массы тела (но не в абсолютных величинах), меньшую жировую массу и более высокую концентрацию гемоглобина [5]. При этом в другом исследовании, включавшем молодых здоровых мужчин с различной физической работоспособностью в рамках высокой (не спортсменов), наоборот, у лиц с ФРП было выявлено снижение МПК и МОК, однако это оказалось возможным лишь после устранения различий в антропометрических, спирометрических, гематологических показателях и показателях тренированности [4]. Анализ этого противоречия позволил предположить, что повышение концентрации гемоглобина, обнаруженное М. Копорка и соавт. [5], является компенсаторным по отношению к снижению МОК. Возможным подтверждением этого служит активация гемопоза и гемодилюция, маскирующая рост концентрации

гемоглобина у физически активных мужчин с ФРП. Возможно, носители ФРП из-за снижения резервов МОК во время физической нагрузки испытывают большую степень гипоксии, чем люди без ФРП, что приводит к активации гемопозза.

В нашей стране апробирован и применяется способ дыхания гипоксической газовой смесью (ГГС) с использованием масочной системы. Его важным преимуществом является возможность безопасного использования ГГС с концентрацией кислорода 9–10%, что позволяет сократить курс ингаляций, во время которого повышается физическая и умственная работоспособность, происходит подготовка организма к выживанию в экстремальных условиях [7]. Для адаптации к условиям гипоксической гипоксии, как и для адаптации к физической нагрузке, требуется увеличение сердечного выброса, которое у лиц с ФРП может быть ограничено. О верности последнего предположения может свидетельствовать оценка реакции кислородтранспортной системы на гипоксическую гипоксию, смоделированную путем вдыхания ГГС, которая у лиц с ФРП по сравнению с лицами без ФРП, в соответствии с изложенной гипотезой, должна оказаться более выраженной.

Цель исследования: оценка реакции системы гемопозза молодых здоровых мужчин с ФРП, ведущих активный образ жизни, на гипоксическую гипоксию, смоделированную путем ингаляции ГГС.

Материал, дизайн и методы исследования

В исследовании приняли участие 17 физически активных здоровых молодых мужчин в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст – $27,8 \pm 5,4$ года). Все участники были членами одного трудового коллектива и имели одинаковый уровень ежедневной физической активности. Критериями включения в группу были: мужской пол, возраст от 18 до 35 лет, высокий уровень физической активности (по данным опроса), отсутствие острых и хронических заболеваний, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных и медицинских данных в научных целях. Критериями исключения из исследования были: отказ от участия в исследовании, наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотических и психотропных веществ), профессиональные вредности (работа с пылью, дымом, летучими химическими веществами), острые и хронические заболевания.

В 1-й день исследования все участники после осмотра врачами (кардиологом и терапевтом), инструментального и лабораторного обследования (измерение роста, массы тела, ЭКГ, ЭхоКГ, спирометрия, клинический анализ крови, анализ крови на концентрацию эритропоэтина) проходили гипоксическое тестирование по стандартной методике. Со 2-го по 9-й дни исследования всем участникам проводили 30-минутные ингаляции ГГС, содержащей 9% кислорода, производившейся гипоксикатором «Эверест» (ООО «Климби», Российская Федерация). В 1-й и 10-й дни после окончания цикла ингаляций выполняли обследование, по объему соответствующее исходному.

На основании ЭКГ покоя всех включенных в исследование лиц (17 человек) разделили на 2 группы: основная группа – с ФРП (6 человек) и группа контроля – без ФРП (11 человек). ФРП диагностировали, согласно рекомендациям Международной конференции экспертов в области синдромов J-волны при участии APHRS/EHRA/HRS/

SOLAECE [5], и классифицировали по I. Antzelevitch и H. Yan (2010).

Антропометрия включала в себя измерение роста и определение массы тела, выполнявшиеся согласно ГОСТ 526 23.1 – 2008.

Забор крови производили согласно ГОСТ 52623.4 – 2015 с помощью вакуумной системы Vacuette (компания «Greiner bio-one», Австрия) с использованием заранее промаркированных пробирок, содержащих «K3EDTA» или гель и активатор свертывания крови. Клинический анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора «Sismex XT-4000i» (Sismex corporation, Япония) в строгом соответствии с инструкцией производителя, в течение не более чем 20 мин от момента забора крови. Ежедневно перед началом работы проводили внутрилабораторный контроль, один раз в год – Федеральный контроль. Оценку скорости оседания эритроцитов по Вестергрэну осуществляли ручным методом с использованием специальной вакуумной пробирки, заранее заполненной цитратом натрия и штатива «Vacuette» со шкалой (Greiner bio-one, Австрия). Пробирки с гелем и активатором свертывания инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего центрифугировали. Полученную сыворотку замораживали и отправляли в лабораторную службу НПФ «Хеликс» для анализа на концентрацию эритропоэтина методом ИФА.

Спирометрию с маневрами определения жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких выполняли с использованием спирометрической системы «Oxuson Pro» (ErichJaeger, ФРГ).

Эхокардиографию выполняли с помощью аппарата «Mindray MD5» (Mindray, КНР) датчиком 4,5 МГц в затемненном помещении. Оценку систолической функции миокарда осуществляли по методике Тэйхольца [9].

Для оценки чувствительности к гипоксии всем участникам выполняли гипоксическую пробу с 10-минутной ингаляцией газовой смесью, содержащей 10% кислорода, производившейся гипоксикатором Эверест (ООО «Климби», Российская Федерация). Контроль артериального давления (АД) (с помощью механического тонометра) осуществляли непосредственно перед началом и на 1-й мин после окончания ингаляции. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и насыщение гемоглобина кислородом регистрировали каждую минуту с помощью пульсоксиметра Nonin Onyx (Nonin Inc США). Лица, имевшие сатурацию гемоглобина ниже 70%, признавались неустойчивыми к гипоксии.

Всем участникам выполняли ежедневные 30-минутные ИГГС, содержащей 9% кислорода, с контролем ЧСС, АД, сатурации – перед ингаляцией, во время ее проведения (каждые 5 мин) и по завершении ИГГС. Методы контроля гемодинамических показателей и насыщения гемоглобина кислородом были такими же, как и при проведении гипоксической пробы.

Полученные данные заносили в электронную таблицу, после чего проверяли нормальность их распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, для показателей с распределением, отличным от нормального, использовали медиану (Me) и межквартильный промежуток [$Q1$; $Q3$].

Для оценки статистической значимости различий показателей в группах в случае нормального распреде-

ления данных использовали однофакторный дисперсионный анализ, а при отсутствии нормального распределения данных – критерий Манна – Уитни (различия считали статистически значимыми при p -value $\leq 0,05$).

Результаты

По данным ЭКГ участников исследования, длительность и амплитуда зубцов, интервалов и сегментов находились в пределах референсных значений. Четверо испытуемых имели ФРП 1-го типа, у двух испытуемых выявили ФРП 2-го типа. Антропометрические и спирометрические данные испытуемых с ФРП и без него статистически значимо не отличались (табл. 1).

Таблица 1. Антропометрические и спирометрические показатели участников исследования

Table 1. Anthropometrical and spirometrical data of participants

Показатели	С ФРП, $n = 6$	Без ФРП, $n = 11$	p
Возраст, лет	29,2 [23,5; 35,4]	26,3 [26,1; 30,9]	0,23
Рост, см	174,1 [167,2; 183,5]	175,2 [171,2; 183,7]	0,59
Масса тела, кг	78,4 [72,6; 88,0]	83,0 [71,3; 87,1]	0,31
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), л	5,5 \pm 0,6	5,7 \pm 0,8	0,46
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), л	5,4 \pm 0,8	5,0 \pm 0,6	0,83
Объем форсированного выдоха за 1 с, л	4,6 \pm 0,5	4,4 \pm 0,6	0,63

Показатели ЭхоКГ приведены в таблице 2. Как видно из представленных данных, в группе с ФРП КДР был в среднем на 13,8% больше ($p = 0,01$), а ФВ левого желудочка – на 8% меньше, чем в группе без ФРП ($p = 0,01$).

Таблица 2. Показатели эхокардиографии участников

Table 2. Echocardiographic data of participants

Показатели	С ФРП	Без ФРП	p
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	65,0 \pm 9,4	67,8 \pm 10,2	0,48
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	7,0 \pm 1,1	6,8 \pm 0,9	0,59
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	6,9 \pm 1,1	6,7 \pm 0,6	0,59
Конечный систолический размер, см	3,45 \pm 0,3	2,97 \pm 0,3	0,01
Конечный диастолический размер, см	5,57 \pm 0,3	5,2 \pm 0,6	0,17
Ударный объем левого желудочка, мл	102,9 \pm 13,1	96,4 \pm 29,9	0,31
Фракция выброса левого желудочка, %	67,6 \pm 4,8	73,6 \pm 5,4	0,01

Результаты гипоксического теста представлены в таблице 3. Значимых различий показателей гипоксического теста не отмечалось.

Значимых различий ЧСС, АД и сатурации в процессе проведения ИГГС не выявлено.

Для оценки адаптации организма испытуемых к гипоксии было выполнено сравнение уровня эритропоэтина в крови испытуемых обеих групп до и после цикла гипоксических тренировок (табл. 4).

Из представленных данных видно, что исходно концентрация эритропоэтина в обеих группах не различалась, однако на фоне ИГГС уровень эритропоэтина

в группе с ФРП был в среднем статистически значимо выше, чем в группе без ФРП: в 1-й день после ИГГС – на 79% ($p = 0,027$), а на 10-й день – на 64% ($p = 0,003$).

Таблица 3. Результаты гипоксического теста

Table 3. Hypoxic test results

Время измерения	Частота сердечных сокращений			Насыщение гемоглобина кислородом		
	с ФРП	без ФРП	p	с ФРП	без ФРП	p
Фон	77,8 \pm 12,8	74,8 \pm 8,0	0,54	97,7 \pm 0,9	98,0 \pm 1,1	0,93
1 мин	85,6 \pm 10,1	82,5 \pm 15,0	0,15	88,5 \pm 2,6	84,7 \pm 5,2	0,86
2 мин	92,9 \pm 7,7	90,8 \pm 9,0	0,62	83,7 \pm 2,7	82,7 \pm 5,4	0,76
3 мин	96,9 \pm 9,4	92,2 \pm 10,9	0,58	81,7 \pm 4,7	80,7 \pm 6,1	0,63
4 мин	92,6 \pm 11,5	93,5 \pm 10,9	0,53	80,2 \pm 6,5	81,0 \pm 7,2	0,81
5 мин	95,1 \pm 13,0	93,8 \pm 13,0	0,96	80,3 \pm 6,8	79,5 \pm 5,6	0,76
6 мин	96,7 \pm 7,5	93,8 \pm 12,6	0,49	77,9 \pm 6,4	79,8 \pm 7,9	0,83
7 мин	101,0 \pm 10,6	90,7 \pm 9,6	0,18	79,8 \pm 8,1	79,7 \pm 7,9	0,81
8 мин	96,5 \pm 12,5	91,3 \pm 8,9	0,22	78,9 \pm 8,6	78,2 \pm 8,7	0,87
9 мин	97,8 \pm 10,3	92,2 \pm 9,7	0,32	78,5 \pm 7,6	78,3 \pm 9,3	0,67
10 мин	95,7 \pm 12,0	93,0 \pm 8,8	0,63	80,2 \pm 7,6	79,0 \pm 9,5	0,79

Таблица 4. Концентрация эритропоэтина в крови испытуемых с феноменом ранней реполяризации желудочков и без него

Table 4. Blood erythropoietin concentration of participants with ERP and without it

Показатели	День исследования	С ФРП	Без ФРП	p
Концентрация эритропоэтина в цельной крови, мМЕ/мл	Исходно	9,9 \pm 4,1	8,5 \pm 2,7	0,22
	1-й день исследования	15,1 \pm 5,9	8,4 \pm 1,8	0,027
	10-й день исследования	18,5 \pm 4,6	11,2 \pm 2,1	0,003

Динамика гематологических показателей представлена в таблице 5.

Таблица 5. Динамика гематологических показателей участников

Table 5. The dynamic of hematological data

Показатели	День исследования	С ФРП	Без ФРП	p
Количество эритроцитов в 1 литре, $10^{12}/л$	Исходно	5,0 [4,7; 6,0]	5,2 [5,0; 5,4]	0,52
	1-й день	4,7 [4,4; 5,9]	5,2 [4,7; 5,3]	0,40
	10-й день	4,1 [3,9; 5,2]	4,6 [4,5; 4,9]	0,26
Концентрация гемоглобина, г/л	Исходно	147,5 [143,5; 156,8]	156,0 [145,0; 161,0]	0,18
	1-й день	141,0 [135,5; 153,5]	155,0 [137,0; 158,0]	0,18
	10-й день	124,3 [122,8; 129,5]	141,0 [131,0; 144,0]	0,01
Гематокрит, %	Исходно	45,1 [43,4; 47,9]	47,2 [43,9; 48,1]	0,59
	1-й день	42,9 [40,4; 46,1]	45,2 [41,3; 48,3]	0,26
	10-й день	39,2 [37,7; 40,2]	42,6 [39,9; 44,3]	0,01
Количество ретикулоцитов в 1 литре, $10^9/л$	Исходно	64,8 [48,8; 106,2]	82,4 [62,5; 97,6]	0,40
	1-й день	65,2 [52,9; 132,7]	80,4 [61,7; 95,4]	0,73
	10-й день	46,1 [37,7; 93,3]	58,5 [52,3; 71,1]	0,22

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатели	День исследования	С ФРР	Без ФРР	<i>p</i>
Относительное содержание ретикулоцитов, %	Исходно	1,3 [1,0; 1,9]	1,6 [1,2; 1,8]	0,40
	1-й день	1,4 [1,2; 2,3]	1,5 [1,3; 1,8]	0,81
	10-й день	1,1 [0,9; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	0,26
Фракция незрелых ретикулоцитов, %	Исходно	10,3 [6,9; 14,3]	9,2 [7,3; 12,9]	0,81
	1-й день	12,1 [8,5; 16,5]	10,3 [5,9; 13,4]	0,40
	10-й день	7,6 [6,0; 14,4]	7,1 [6,7; 8,5]	0,79
Фракция ретикулоцитов с низкой флюоресценцией, %	Исходно	89,7 [85,7; 93,1]	90,8 [87,1; 92,7]	0,81
	1-й день	88,0 [83,6; 91,5]	89,7 [86,6; 94,1]	0,40
	10-й день	92,4 [85,6; 94,0]	93,0 [91,2; 94,1]	0,79
Фракция ретикулоцитов со средней флюоресценцией, %	Исходно	8,3[5,7; 10,5]	7,6[6,7; 10,0]	1,00
	1-й день	9,1[7,0; 12,1]	9,0[5,4; 10,1]	0,66
	10-й день	6,9[5,8; 9,6]	6,1[4,8; 7,2]	0,04
Фракция ретикулоцитов с высокой флюоресценцией, %	Исходно	2,1[1,4; 3,9]	1,6[0,7; 2,5]	0,46
	1-й день	2,2[1,5; 5,7]	1,3[0,7; 2,2]	0,03
	10-й день	1,2[0,2; 4,7]	0,9[0,6; 1,1]	0,71

Как видно из представленных данных, если до ИГГС значимые различия отсутствовали, то в 1-й день после окончания цикла в группе с ФРР содержание ретикулоцитов с высокой флюоресценцией было в среднем больше на 69% ($p = 0,03$), а на 10-й день после ингаляции содержание ретикулоцитов со средней флюоресценцией в группе с ФРР было в среднем больше на 13% ($p = 0,04$), чем в группе без ФРР. Эти различия, вероятно, связаны с различиями в концентрации эритропоэтина.

К 10-му дню отмечалась гемодилюция: в группе с ФРР гематокрит и концентрация гемоглобина были в среднем ниже, чем в группе без ФРР на 5% ($p = 0,01$) и 12% ($p = 0,01$) соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании мы обнаружили, что в группе молодых, физически активных мужчин с ФРР, несмотря на отсутствие различий в антропометрических данных, имеются отличия внутрисердечной гемодинамики, а именно увеличение КСО и снижение ФВ по сравнению с испытуемыми без ФРР. Это согласуется с литературными данными, как нашими [4], так и полученными А.Л. Бобровым и С.А. Бойцовым [3]. Однако в работе М. Копорка и соавт. различий в показателях внутрисердечной гемодинамики между спортсменами с ФРР и без него обнаружено не было [5]. Вероятнее всего, это связано с различиями групп, обследованных в аспекте их тренированности. Так, М. Копорка и соавт. [5] обследовали спортсменов национальных сборных; в нашем исследовании [4] участвовали не спортсмены, но здоровые молодые мужчины, не имеющие хронических заболеваний, с высоким, хотя и различным, уровнем работоспособности; в исследовании А. Л. Боброва и С. А. Бойцова [3] принимали участие пациенты, страдающие различными хроническими заболеваниями.

Различия групп также могут быть связаны с генетической гетерогенностью ФРР. У лиц с ФРР выявлены полиморфизмы целого ряда калиевых и натриевых каналов,

прямо не вовлеченных в электромеханическое сопряжение [9]. В исследовании, в котором мы наблюдали снижение показателей аэробной работоспособности при устранении антропометрических, гематологических различий и различий тренированности, был один доброволец с показателями, не отличавшимися от его «пары» [4]. Это позволяет говорить о том, что ФРР не должен считаться показателем к ограничению допуска к какой-либо деятельности, но, скорее, являться поводом для углубленного обследования.

В группе с ФРР, несмотря на отсутствие фоновых различий ЧСС, сатурации и АД при гипоксическом тестировании и ИГГС, концентрация эритропоэтина в плазме крови в 1-й день после ИГГС оказалась больше, чем в группе без ФРР. Эти различия сохранялись и на 10-й день после окончания цикла ИГГС. Помимо собственно различий реакции на цикл ИГГС эти различия могли быть связаны с высоким уровнем физической активности участников исследования.

Более высокий уровень эритропоэтина плазмы крови в группе с ФРР, вероятнее всего, был связан с ограничением МОК. Повышение МОК является одним из механизмов адаптации к гипоксии, так как позволяет увеличить количество «обращений» крови через легкие и, следовательно, ускорить ее оксигенацию. У лиц с ФРР оно ограничено, что препятствует полноценной реализации этого механизма.

В обеих группах происходила гемодилюция, однако в группе с ФРР она была более выражена, и к 10-му дню после цикла эти различия достигали степени статистической значимости. В этом исследовании концентрация гемоглобина в крови молодых здоровых мужчин с ФРР и без ФРР не отличались. Отличия отсутствовали и после коррекции данных на уровень гематокрита. Эти данные отличаются от полученных нами в предыдущей работе, в которой мы наблюдали повышение уровня гемоглобина, маскируемое гемодилюцией. Различия результатов этих двух исследований, вероятно, могут быть объяснены различиями в размерах групп и их составе. Мы предполагаем, что в обоих случаях гемодилюция была связана с большей степенью активации симпатической нервной системы у лиц с ФРР, которая в свою очередь активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что и приводит к задержке жидкости. Об этом также косвенно свидетельствует больший уровень ЧСС на пике нагрузки у лиц с ФРР по сравнению с лицами без ФРР [4]. Большая степень активации симпатической нервной системы, в свою очередь, вероятно, носит компенсаторный характер и является вторичной по отношению к снижению МОК у лиц с ФРР.

Ограничением нашего исследования является малая численность участников, а также отсутствие среди них лиц с ФРР 3-го типа. Они были отобраны так, что имели одинаковый уровень физической работоспособности и одинаковый тип профессиональной деятельности.

Заключение

В проведенном исследовании у молодых здоровых и физически активных мужчин с ФРР мы выявили более выраженную активацию эритропоэза в ответ на гипоксическую гипоксию, смоделированную с помощью цикла ИГГС (более высокое содержание в крови эритропоэтина и ретикулоцитов на 1-й и 10-й дни после окончания цикла ИГГС) по сравнению с молодыми, физически активными мужчинами без ФРР. Возможной причиной может быть *относительная* систолическая дисфункция левого желудочка у участников исследования с ФРР, проявлявшаяся в большем КСР и меньшей ФВ по сравнению с лицами без ФРР.

Литература / References

1. Чичкова М.А., Светличкина А.А., Ковалева Н.А. Электрокардиографический синдром ранней реполяризации желудочков как прогностический критерий аритмий сердца у профессиональных спортсменов. Инновационные технологии в науке и образовании. Материалы V Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 27 марта 2016 г.; в 2 т. Чебоксары: Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс», 2016;1(5):83–86.
Chichkova M.A., Svetlichkina A.A., Kovaleva N.A. Electrocardiographic early repolarization syndrome as predictive criterion of arrhythmias of heart at professional athletes. Innovative technologies in science and education. Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference. Cheboksary, March 27, 2016; at 2 vol. Cheboksary: Center for scientific cooperation "Interactive plus"; 2016;1(5):83–86. (In Russ.).
2. Лиманкина И.Н. Диагностическое значение J-волны. *Медицина неотложных состояний*. 2013;1(48):41–48.
Limankina I.N. Diagnostic value of J-wave. *Emergency medicine*. 2013;1(48):41–48.
3. Бобров А.Л., Бойцов С.А. Состояние центральной гемодинамики при синдроме ранней реполяризации. *Вестник аритмологии*. 2001;(22):30–33.
Bobrov A.L., Boytsov S.A. State of central hemodynamics in early repolarization syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2001;(22):30–33. (In Russ.).
4. Кабанов М.В., Носов В.Н., Галагудза М.М., Демченко Е.А. Аэробная

физическая работоспособность здоровых молодых мужчин с феноменом ранней реполяризации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(2):92–100.

- Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., Demchenko E.A. Aerobic exercise capacity of healthy young men with the early repolarization phenomenon. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):92–100. (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ20210213.
5. Konopka M., Burkhard-Jagodzińska K., Aniol-Strzyżewska K., Kryl W., Klusiewicz A., Chwalbińska A. et al. Prevalence and determinants of the early repolarisation pattern in a group of young high endurance rowers. *Kardiol. Pol.* 2016;74(3):289–299. DOI: 10.5603/KP.a2015.0133.
10. Горанчук В.В., Сапов Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб.; 2003:536.
Goncharuk V.V., Sapov N.I., Ivanov A.O. Hypoxitherapia. Saint-Petersburg; 2003:536.
11. Antzelevitch C., Yan G.-X., Ackerman M.J., Borggreffe M., Corrado D., Guo J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):670. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024.
12. Badano L.P., Kholia T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edwardsen T. et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task-Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/ey042.

Информация о вкладе авторов

Кабанов М.В. выполнил все описанные исследования, за исключением ЭхоКГ, написал первую версию текста исследования.

Носов В.Н., Галагудза М.М. приняли активное участие в планировании исследования.

Сизов А.В., Демченко Е.А. приняли участие в написании текста и глубокой его переработке.

Information on author contributions

Kabanov M.V. performed all described researches except for ECHOKG and wrote the first version of the article.

Nosov V.N. and Galagudza M.M. took active part in research planning.

Sizov A.V. and Demchenko E.A. took part in writing of the text and its deep processing.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Кабанов Михаил Владимирович, старший научный сотрудник, ФГУП «ГосНИИПП», Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0001-8573-8167>.

E-mail: 431sector@gosniipp.ru.

Носов Виктор Николаевич, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, ФГУП «ГосНИИПП», Санкт-Петербург.

E-mail: 43nil@gosniipp.ru.

Галагудза Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник, НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии, Институт медицинского образования, НИИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>.

E-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Сизов Алексей Викторович, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана, СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург.

E-mail: avsizov@inbox.ru.

Демченко Елена Алексеевна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, НИЛ реабилитации, руководитель научно-клинического объединения реабилитации; профессор кафедры внутренних болезней, Институт медицинского образования, НИИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-7173-0575>.

E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru.

 **Кабанов Михаил Владимирович**, e-mail: 431sector@gosniipp.ru.

Information about the authors

Mikhail V. Kabanov, Senior Research Scientist, FSUE "SSRIAP", Saint-Petersburg, <https://orcid.org/0000-0001-8573-8167>.

E-mail: palidum@mail.ru.

Victor N. Nosov, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, FSUE "SSRIAP", Saint-Petersburg.

E-mail: 43nil@gosniipp.ru.

Mikhail M. Galagudza, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine; Chief Research Scientist, Institute of Microcirculation and Myocardial Metabolism; Head of the Department of Pathology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>.

E-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Alexey V. Sizov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after V.A. Waldman, SPSPMU, Saint-Petersburg.

E-mail: avsizov@inbox.ru.

Elena A. Demchenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, NIL Rehabilitation, Head of Scientific and Clinical Association of Rehabilitation; Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, <https://orcid.org/0000-0002-7173-0575>.

E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru.

 **Mikhail V. Kabanov**, e-mail: palidum@mail.ru.

Поступила 05.09.2023;
рецензия получена 11.12.2023;
принята к публикации 24.01.2024.

Received 05.09.2023;
review received 11.12.2023;
accepted for publication 24.01.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-64-71>
УДК 616.12-005.4-036.12-06:616.895

Клинические и динамические особенности биполярного аффективного расстройства у больных хронической ишемической болезнью сердца

Е.В. Лебедева^{1,2}, Е.Д. Счастный¹, Г.Г. Симуткин¹,
Т.Г. Нонка², С.Н. Васильева¹, А.Н. Репин²

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), 634014, Российская Федерация, Томск, ул. Алеутская, 4

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. В настоящее время актуально исследование коморбидности, которая характерна для клинической картины современных пациентов. Это относится и к психическим расстройствам при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), которые часто встречаются, влияют на социальное функционирование и определяют клинико-биологические характеристики пациентов и прогноз. Биполярное аффективное расстройство (БАР) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одним из примеров подобной коморбидности. Последние данные свидетельствуют о том, что причиной смерти до 40% пациентов с БАР являются сердечно-сосудистые заболевания.

Цель исследования: изучение частоты БАР и их клинико-динамических особенностей у пациентов с хронической ИБС с оценкой показателей 7-летней выживаемости.

Материал и методы. Проведено исследование больных с подтвержденной хронической ИБС в возрасте 35–70 лет, проживавших в Томске и Томской области: основная группа (с выявленными аффективными расстройствами, верифицированными психиатром, $n = 262$) и группа сравнения (без аффективных или других психических расстройств, $n = 291$). Для оценки депрессивной симптоматики использовали шкалу депрессии Гамильтона для сезонных аффективных расстройств. Для оценки выживаемости применяли таблицы дожития и диаграммы Каплана – Мейера, которые сравнивали в группах с помощью лог-рангового критерия Кокса – Мантеля.

Результаты. Частота БАР среди госпитализированных пациентов с хронической ИБС в три раза превышала таковую в популяции. Депрессивная симптоматика при БАР не различалась клинически от таковой при других аффективных расстройствах. К прогностическим знакам, свидетельствующим о риске БАР, отнесены: отягощенность семейного анамнеза психическими расстройствами, атипичная спецификация депрессии, более ранний возраст возникновения депрессии, высокая полиморбидность с психическими (тревожными расстройствами, синдромом зависимости вследствие употребления алкоголя, никотина) и соматическими заболеваниями. По данным ретроспективной оценки, ИБС в половине случаев развивалась на фоне БАР. За 7-летний период наблюдения количество случаев БАР удвоилось в сравнении с началом исследования. Пациенты с БАР более часто переносили острый инфаркт миокарда и имели клинически более значимые функциональные классы стенокардии напряжения и сердечной недостаточности.

Заключение. За 7-летний период наблюдения количество больных с БАР увеличилось вдвое. Пациенты с указанной коморбидностью отличались неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости (62,5%) в сравнении с лицами без аффективных расстройств.

Ключевые слова:

коморбидность; биполярное аффективное расстройство; хроническая ишемическая болезнь сердца; выживаемость.

Финансирование:

исследование выполнено в рамках темы «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», № гос. регистрации 1022122000004-8-3.2.24.

✉ Лебедева Елена Владимировна, e-mail: evl26021971@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ на заседании № 177 от 30 октября 2018 г., а 18.11.2022 г. – локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 – Дело № 157/5.2022).
Для цитирования:	Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Нонка Т.Г., Васильева С.Н., Репин А.Н. Клинические и динамические особенности биполярного аффективного расстройства у больных хронической ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):64–71. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-64-71 .

Clinical and dynamic features of bipolar affective disorder in patients with chronic coronary artery disease

Elena V. Lebedeva^{1,2}, Evgeny D. Schastnyy¹, German G. Simutkin¹,
Tatiana G. Nonka², Svetlana N. Vasilieva¹, Alexey N. Repin²

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMС), 4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Currently, the study of comorbidity, which is characteristic of the clinical picture of modern patients, is relevant. This also applies to psychiatric disorders in cardiovascular diseases, which are common, affect social functioning and determine the clinical and biological characteristics of patients and prognosis. Bipolar disorder and coronary heart disease are one example of such a comorbidity. Recent evidence suggests that up to 40% of patients with bipolar disorder die from cardiovascular disease.

Aim: To study the frequency of bipolar disorders and their clinical and dynamic features in patients with chronic coronary artery disease with the assessment of seven-year survival rates.

Material and Methods. Patients with confirmed chronic coronary artery disease, aged 35–70 years, living in Tomsk and the Tomsk Region: the main group (with identified mood disorders, diagnosed by a psychiatrist, $n = 262$) and the comparison group (without mood or other mental disorders, $n = 291$). The Hamilton Depression Scale for Seasonal Affective Disorders was used to assess depressive symptoms. The survival tables and Kaplan – Meier methods were used to assess survival, survival curves were compared using the Mantel – Cox logrank test.

Results. The frequency of bipolar disorder among hospitalized patients with chronic coronary artery disease was three times higher than that in the population. Depressive symptoms in bipolar disorder did not differ clinically from those in other mood disorders. The prognostic signs indicating the risk of bipolar disorder include: family history with mental disorders, atypical specification of depression, earlier age of onset of depression, high multimorbidity with mental (anxiety disorders, dependence syndrome due to alcohol, nicotine) and physical diseases. According to a retrospective assessment, coronary artery disease in half of the cases developed against the background of bipolar disorder. During the 7-year follow-up period, the number of cases of bipolar disorder doubled compared to the beginning of the study. Patients with bipolar disorder had more frequent acute myocardial infarction and had clinically more significant functional classes of angina pectoris and heart failure.

Conclusion. During the 7-year follow-up period, the number of patients with bipolar disorder doubled. Patients with this comorbidity had an unfavorable prognosis in terms of survival (62.5%) compared with individuals without mood disorders.

Keywords:	comorbidity; bipolar disorder; chronic coronary artery disease; survival.
Funding:	the study was carried out within the framework of the theme “Personalized diagnosis and therapy of patients with multimorbid disorders of schizophrenic and affective spectrum.” State registration number 102212200004-8-3.2.24.
Compliance with ethical standards:	all patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethical committee of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (protocol no. 115 dated November 18, 2022 – File no. 157/5.2022).

For citation:

Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Nonka T.G., Vasilieva S.N., Repin A.N. Clinical and dynamic features of bipolar disorder in patients with chronic coronary artery disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):64–71. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-64-71>.

Введение

В настоящее время особенно актуально исследование коморбидности [1–5], поскольку полипатия характерна для клинической картины современных пациентов [2]. Это относится и к психическим расстройствам при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [6–7], которые часто встречаются, влияют на социальное функционирование и определяют клинико-биологические характеристики пациентов и прогноз [8]. Следует отметить, что под коморбидностью мы рассматривали одновременное наличие нескольких заболеваний, о взаимосвязи которых есть научные данные, полученные в эпидемиолого-генетических и биологических исследованиях, посвященных общим патогенетическим механизмам.

Биполярное аффективное расстройство (БАР) [9–11] и ишемическая болезнь сердца (ИБС) относятся к коморбидным заболеваниям. Так, показано, что причиной смерти до 40% пациентов с БАР являются сердечно-сосудистые заболевания, причем эти больные погибают раньше, чем их ровесники без БАР [10]. По данным мета-аналитических исследований, риск смерти, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, может увеличиться в два раза при наличии БАР в сравнении с общей популяцией [10, 11]. М. De Hert и соавт. [12] сделали вывод, что БАР у лиц молодого возраста предрасполагает к ускоренному атеросклерозу и ранней ИБС с умеренным риском выраженности.

В метаанализе риска ССЗ у людей с тяжелыми психическими расстройствами [13] отмечено, что в краткосрочных исследованиях не выявлено повышенного риска ИБС у людей с БАР, однако обнаружено, что БАР было достоверно связано с ССЗ при длительном наблюдении.

Таким образом, эпидемиологические и клинико-биологические данные по ассоциации между БАР и ИБС определенно указывают на взаимосвязь между этими заболеваниями, но остаются недостаточно изученными и признаются не всеми учеными.

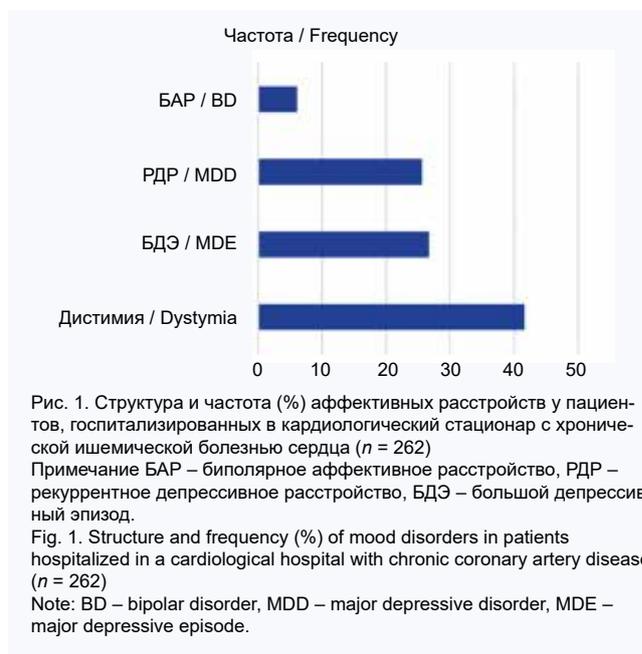
Цель: исследование частоты БАР и их клинико-динамических особенностей у пациентов с хронической ИБС с оценкой показателей 7-летней выживаемости.

Материал и методы

Проведено исследование больных с подтвержденной хронической ИБС в возрасте 35–70 лет, проживавших в Томске и Томской области: основная группа (с выявленными аффективными расстройствами, подтвержденными психиатром, $n = 262$) и группа сравнения (без аффективных или других психических расстройств, $n = 291$).

При психиатрическом консультировании больных, страдающих хронической ИБС, в кардиологическом стационаре у больных в 27% случаев выявлены аффективные расстройства [14–17], их структура представлена на рисунке 1.

Для оценки депрессивной (в том числе и атипичной) симптоматики использовали шкалу депрессии Гамильтона для сезонных аффективных расстройств [18].



Ниже приведены некоторые клинические и анамнестические данные пациентов основной группы и группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of groups

Признаки	Группа пациентов с аффективным расстройством и ИБС, $n = 262$	Группа сравнения, $n = 291$	p
Возраст, лет	57,7 (6,7)	57,5 (7)	0,04
Пол (м/ж), n (абс., %)	203 (77,5%) / 59 (21,5%)	246(84,5%) / 45 (15,5%)	0,03
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	262 (100%)	291 (100%)	1
Коронарный стаж, лет	5 (2–10)	4,5 (1–9)	0,5
Частота перенесенного инфаркта миокарда, абс. (%)	61,8% (162/262), 100	54,3% (158/291), 133	0,01
Давность перенесенного инфаркта миокарда, мес.	25,5(7–82)	24 (7–72)	0,7
ФВ ЛЖ, %	62 (51–67)	63 (57–66)	0,7
САД, мм рт. ст. ($M \pm SD$)	123 [115; 130]	121 [112; 124]	0,8
ДАД, мм рт. ст., Me [25%; 75%]	78 [71; 82]	76 [74; 78]	0,7
Средний пульс в мин	66 [63; 72]	64 [62; 68]	0,4

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Статистический анализ полученных данных выполняли в пакете программ STATISTICA 8.0. Поскольку исследуемые количественные показатели не имели нормаль-

ного распределения, они представлены медианой (Me) и межквартильным диапазоном (Q_1-Q_3), $Me (Q_1-Q_3)$. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$. Для анализа различий количественных показателей в четырех независимых группах пациентов использовали критерий Краскела – Уоллиса и критерий Манна – Уитни для апостериорных попарных сравнений. При проведении сравнения трех и более групп применяли поправку Бонферрони для множественных сравнений. Частоты встречаемости категориальных показателей в независимых группах пациентов сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера.

При анализе выживаемости использовали таблицы дожития. Кривые Каплана – Мейера сравнивали с помощью лог-рангового критерия Кокса – Мантеля. Период наблюдения за пациентами составлял 7 лет с момента поступления в кардиологический стационар.

Результаты

При анализе отягощенности анамнеза наличием БАР обнаружено, что в группе лиц с хронической ИБС с выявленными аффективными расстройствами 5,7% человек (15/262) указали на наличие у них родственников с БАР, а в группе без аффективных расстройств – 6 человек (2,1%). Наличие среди родственников пациентов с аффективными расстройствами лиц с БАР может говорить о предрасположенности к нему, которая клинически реализуется в динамике. А среди пациентов с выявленными БАР при опросе установлено, что у 1 семейный анамнез отягощен аффективными расстройствами, у 1 – несчастным случаем, у 4 – зависимостью вследствие употребления алкоголя, т. е. 37,5% (6/16) пациентов имели семейный анамнез, отягощенный психическими расстройствами.

Аффективные расстройства у лиц с хронической ИБС манифестировали в возрасте 48 (40–55) лет. У пациентов с выявленным БАР возраст первого аффективного эпизода был меньше (37,5 (26–48) года), чем в случае с впервые возникшим ДЭ, который характеризовался наиболее поздним возрастом начала аффективного расстройства (55 (51–58) лет), уровень статистической значимости различий $p < 0,05$. Средняя продолжительность ДЭ при разных аффективных расстройствах статистически значимо не различалась ($p > 0,05$) и составила 6 (3–12) мес.

У 51% (133/262) пациентов с аффективными расстройствами и ИБС стаж аффективного расстройства меньше стажа ИБС; таким образом, у половины пациентов аффективное расстройство развилось на фоне имеющейся ИБС. У 44,3% (116/262) стаж расстройства настроения больше стажа коронарной болезни, т. е. аффективное расстройство возникло раньше ИБС. У 4,7% (12/262) аффективное расстройство и ИБС появились одновременно. Длительность БАР составила 15 (10–22) лет, а продолжительность ИБС у больных БАР – 3 (2–14) года. Таким образом, коронарная болезнь медианно имела меньший стаж, чем БАР.

Анализируя соматическое состояние пациентов, следует отметить, что встречаемость перенесенного инфаркта миокарда среди лиц с хронической ИБС с аффективными расстройствами и без них составила 68,1 и 54,3% соответственно и статистически значимо не различалась ($p = 0,055$). Также исследовалась частота перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с хро-

нической ИБС при разных аффективных расстройствах. Лица с БАР переносили острый инфаркт миокарда в 87,55% в сравнении с пациентами с другими аффективными расстройствами: 62,3% – при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР/МДД, major depressive disorder), 64,3% – при больших депрессивных эпизодах (БДЭ/МДЕ, major depressive episode), 56% – при дистимии ($p = 0,02$). Таким образом, 87,6% (14/16) пациентов с БАР перенесли инфаркт миокарда в отличие от лиц без расстройств настроения 54,3% (158/291) ($p = 0,01$). 12 пациентов (75%) отличались клинически значимым функциональным классом стенокардии напряжения (II–IV). У 9 пациентов (56,25%) пациентов имелись симптомы сердечной недостаточности, соответствующие II–IV функциональным классам.

Итак, из 262 пациентов с аффективными расстройствами в 16 случаях (6,1%) диагностировано БАР. 14 пациентов из 16 (87,5%) были мужского пола.

Клиническая картина депрессии не различалась при диагностированных ДЭ, РДР и БАР. Атипичные симптомы, оцененные с помощью медианного балла по шкале SIGH-SAD, при аффективных расстройствах составили 5 (4–7) баллов, а при БАР – 6 (4–8).

Симптоматика атипичной депрессии, по критериям DSM-V [16], присутствует, если указанные ниже признаки преобладают в течение большей части дней текущего или последнего большого ДЭ или хронического депрессивного расстройства.

А. Улучшение настроения в ответ на текущие или ожидаемые приятные события (реактивность настроения).

Б. Два или более симптомов из приведенных ниже:

- 1) повышение аппетита и / или веса;
- 2) повышенная потребность в сне (гиперсомния);
- 3) тяжесть в руках или ногах (свинцовый паралич);
- 4) повышенная чувствительность к межличностному отвержению (и вне эпизодов расстройства настроения, с усилением в период депрессии), которая сопровождается заметными социальными или профессиональными нарушениями.

С. В клинической картине текущего ДЭ отсутствуют симптомы меланхолической депрессии или кататонии.

Атипичная депрессия в нашем исследовании выявлена у 8 пациентов с БАР (50%). Эта частота выше, чем при других аффективных расстройствах, что совпадает с данными [17], указывающими на то, что атипичная депрессия более характерна для пациентов с БАР в сравнении с другими аффективными расстройствами. А лица с атипичной спецификацией депрессии отличались от пациентов без нее по сопутствующим психическим расстройствам и анамнезу злоупотребления психоактивными веществами [18]. Атипичная депрессия выявлена нами у 40,1% (55/137) пациентов с ДЭ и РДР, а также у 44% (48/109) лиц с дистимией.

У 12 пациентов (75%) диагностировался умеренный ДЭ, у 5 (31,25%) отмечалось смешанное или гипоманиакальное состояние. Наиболее часто выявлялся тревожно-депрессивный синдром (50%, 8/16), депрессивно-дисфорический – в 18,75% (3/16), смешанный – 18,75% (3/16), гипоманиакальный – в 12,5% (2/16).

При оценке выраженности тревожных симптомов оказалось, что в 6 из 16 случаев (37,5%) БАР выявлено коморбидное тревожное расстройство (обычно диагностировали «Другие смешанные тревожные расстройства»), в 2 случаях – отдельные тревожные симптомы.

У пациентов с аффективными расстройствами выявлялась полиморбидность с синдромом зависимости вследствие употребления алкоголя, никотина, а также с когнитивными нарушениями.

Такой фактор риска ИБС, как курение статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялся у лиц с БАР в сравнении с другими аффективными расстройствами (рис. 2). Так, продолжали курить 56,3% пациентов с БАР.

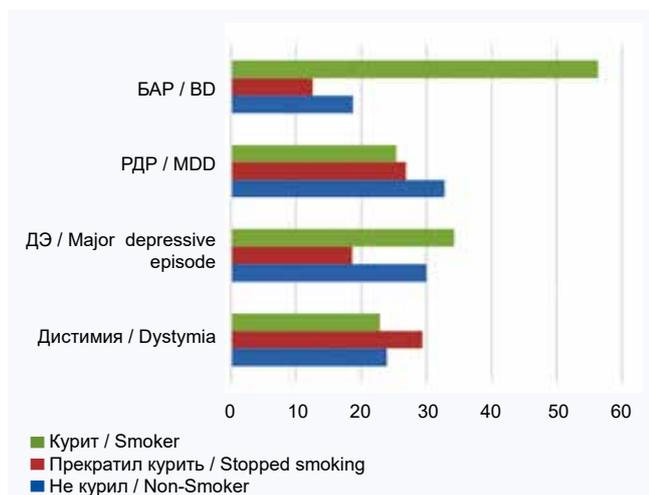


Рис. 2. Сравнительная частота курения никотина у больных хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от аффективного расстройства
Fig. 2. Comparative frequency of nicotine smoking in patients with chronic coronary artery disease depending on mood disorder

У пациентов с БАР статистически значимо ($p = 0,02$) чаще выявлялся синдром зависимости вследствие употребления алкоголя (в настоящее время в периоде воздержания) в сравнении с другими аффективными расстройствами (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная частота синдрома зависимости вследствие употребления алкоголя и употребления алкоголя с вредными последствиями у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при разных аффективных расстройствах

Table 2. Comparative frequency of dependence syndrome due to alcohol use and alcohol use with harmful consequences in patients with chronic coronary artery disease with different mood disorders

Аффективное расстройство Частота	Дистимия	Депрессивный эпизод	Рекуррентное депрессивное расстройство	Биполярное аффективное расстройство	p
Синдром зависимости (алкоголь)	22,9% (25/109)	8,6% (6/70)	28,4% (19/67)	50% (8/16)	0,02
Злоупотребление	27,5% (30/109)	25,7% (18/70)	19,4% (13/67)	18,8% (3/16)	0,06

Легкие и умеренные когнитивные нарушения статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись у пациентов с дистимией в сравнении с другими аффективными расстройствами (рис. 3).

Нами была оценена коморбидность с другими соматическими расстройствами у пациентов с БАР. Гипертоническая болезнь присутствовала у всех больных. Один пациент перенес инсульт.

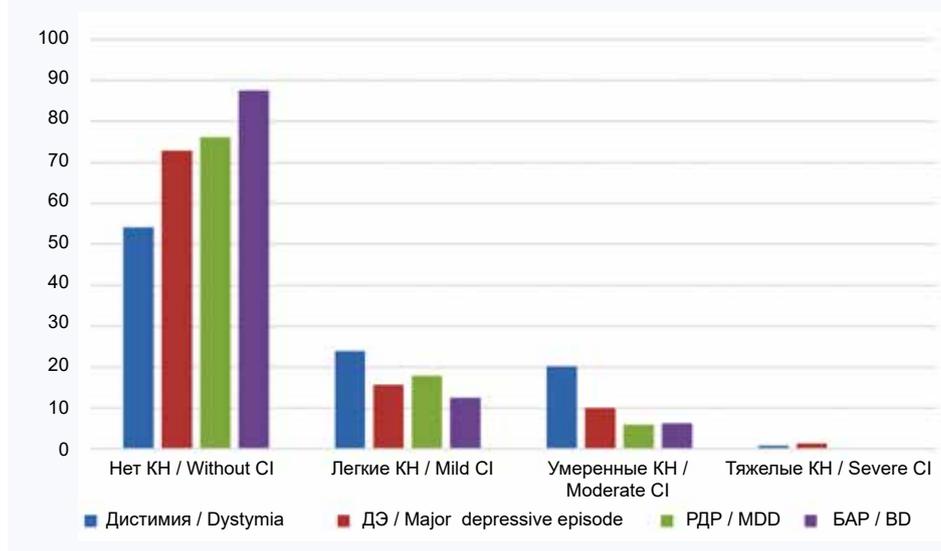


Рис. 3. Сравнительная частота когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при разных аффективных расстройствах
Примечание: КН – когнитивные нарушения, ДЭ – депрессивный эпизод, РДР – рекуррентное депрессивное расстройство, БАР – биполярное аффективное расстройство.
Fig. 3. Comparative frequency of cognitive impairment in patients with chronic coronary artery disease with different mood disorders
Note: CI – cognitive impairment, RDD – recurrent depressive disorder, BD – bipolar disorder.

Пациенты с различными аффективными расстройствами статистически значимо не различались по частоте острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе.

Около четверти пациентов с аффективными расстройствами без статистической значимости различий ($p > 0,05$) имели разной степени выраженности нарушения углеводного обмена. У 3 пациентов (18,8%) с БАР и хронической ИБС диагностирован сахарный диабет (СД),

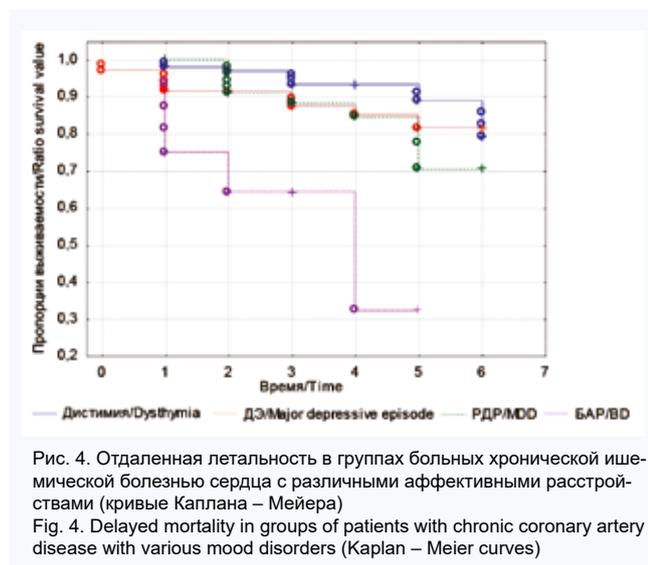
у 1 (6,5%) – нарушение толерантности к глюкозе. У 11,9% пациентов с РДР выявлен СД и столько же нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 12,9% лиц с ДЭ – СД и столько же НТГ. У 15,6% обнаружен СД и у 10,1% – НТГ.

Таким образом, пациенты с БАР и хронической ИБС отличались статистически значимо ($p < 0,05$) от других расстройств настроения по частоте курения (более 50% пациентов), синдрома зависимости вследствие употребления алкоголя (50%) и не различались по частоте ОНМК и СД.

На протяжении 7 лет динамического наблюдения количество случаев БАР увеличилось в 2 раза: в 6% случаях ($n = 16$) у лиц с ранее диагностированными РДР или ДЭ возник смешанный или гипоманиакальный эпизод. Это произошло аутохтонно, на фоне терапии антидепрессантами или после оперативного лечения ИБС преимущественно в основной группе, но и в группе сравнения тоже.

Также оценено влияние аффективных расстройств на отдельные исходные точки (отдаленная летальность). Так, было обнаружено, что 7-летняя выживаемость значимо ($p = 0,04$) различалась в зависимости от наличия аффективных расстройств: 86,3% в группе с аффективными расстройствами против группы пациентов без них – 91,8%.

Выживаемость различалась статистически значимо ($p = 0,0003$) в зависимости от нозологии аффективного расстройства. Отдаленная летальность была максимальной у пациентов с БАР, коморбидным хронической ИБС (рис. 4).



Обсуждение

У 6,1% (16/262) пациентов с хронической ИБС и выявленными аффективными расстройствами и у 2,9% (16/553) среди стационарных пациентов с хронической ИБС диагностировано БАР. Это значительно больше, чем частота биполярного аффективного расстройства в течение жизни в других странах: в северной и южной Америке БАР I типа встречается в 1,06%, а БАР II типа в 1,57% [19]; в африканских странах (Нигерии и Эфиопии) распространенность БАР от 0,1 до 1,83% [20].

Пациенты с БАР имели более тяжелое течение ИБС: статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами, страдающими другими аффективными расстройствами, переносили инфаркт миокарда (87,6%, 14/16), отличались клинически значимым (II–IV) функциональным классом стенокардии напряжения (75%, 12/16), сердечной недостаточности (II–IV) (56,25%, 9/16).

В 37,5% случаев (6/16) среди лиц с БАР семейный анамнез оказался отягощен психическими нарушениями (аффективными расстройствами, несчастными случаями, зависимостью вследствие употребления алкоголя).

У 75% пациентов (12/16) ДЭ был оценен как умеренный, у 25% (4/16) отмечалось смешанное или гипоманиакальное состояние. Пациенты с БАР не различались статистически значимо по средней продолжительности ДЭ (6 (3–12), $p > 0,05$) мес., но отличались более ранним возрастом к началу аффективного расстройства (37,5 (26–48) лет). У половины пациентов депрессия носила атипичную спецификацию. В 50% случаев выявлялся тревожно-депрессивный синдром. Клинически отличить ДЭ при биполярной и небиполярной депрессии на текущий момент не представляется возможным.

Несмотря на отсутствие четких клинических различий в симптоматике ДЭ, имеется несколько факторов, которые могут позволить заподозрить БАР у лиц с хронической ИБС: отягощенность семейного анамнеза психическими расстройствами, атипичная спецификация депрессии, более ранний возраст возникновения депрессии, высокая полиморбидность с психическими (тревожными расстройствами, синдромом зависимости вследствие употребления алкоголя, никотина) и другими соматическими заболеваниями.

Следует иметь в виду, что иногда представляется сложным для дифференциальной диагностики смешанное состояние и наличие выраженного тревожного компонента в структуре депрессивного синдрома.

Наряду с тревожными расстройствами (37,5% (6/16) пациенты с БАР и хронической ИБС отличались психиатрической полиморбидностью: в 50% случаев (8/16) выявлена алкогольная зависимость, в 56,25% (9/16) – никотиновая зависимость, в 18,8% (3/16) – когнитивные нарушения.

В течение 7 лет динамического наблюдения число случаев БАР удвоилось, что свидетельствует о реализации семейной предрасположенности к БАР с течением времени через отмеченное выше наличие среди родственников лиц с БАР. Так, в 6% случаев ($n = 16/262$) у лиц с ранее диагностированными РДР или единственным ДЭ мы обнаружили клинику смешанного или гипоманиакального эпизода, возникшего аутохтонно, на фоне антидепрессивной терапии или после оперативного лечения ИБС, преимущественно в основной группе лиц.

Больные с БАР и хронической ИБС имели более неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости: отдаленная летальность в течение 7 лет была выше ($p = 0,0003$), чем у лиц с дистимией и составила (37,5 и 10,1% соответственно). А отдаленная летальность пациентов в течение 7 лет при БАР в сравнении с лицами без аффективных расстройств составила 37,5 против 8,2% соответственно. Полученные результаты соотносятся с данными M.D. Hert и соавт. [12].

Заключение

Среди госпитализированных пациентов с подтвержденной хронической ИБС в возрасте от 35 до 70 лет, проживавших в Томске и Томской области, с выявленными депрессивными расстройствами и без них оценена частота БАР, атипичность депрессивной симптоматики и влияние аффективных расстройств на прогноз.

Распространенность БАР среди госпитализированных пациентов с хронической ИБС оказалась в три раза выше, чем в общей популяции. Пациенты с БАР отличались по частоте перенесенного острого инфаркта миокарда (87,55% случаев, $p = 0,02$) в сравнении с пациентами с впервые выявленным ДЭ, РДР или дистимией. Три

четверти лиц с БАР и хронической ИБС имели клинически значимый функциональный класс стенокардии напряжения и более половины клинически значимый функциональный класс сердечной недостаточности.

В нашем исследовании за 7 лет наблюдения количе-

ство пациентов с БАР увеличилось в два раза в сравнении с началом исследования.

По нашим данным, пациенты с БАР отличались отдаленной летальностью, которая более чем в четыре раза превышала таковую у лиц без аффективных расстройств.

Литература / References

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Пузырев В.П., Фрейдин Б. Генетический взгляд на феномен комбинированных заболеваний человека. *Acta Naturae*. 2009;3(1):52–57. Puzyrev V.P., Freidin B. Genetic View on the phenomenon of combined diseases in man. *Acta Naturae*. 2009;3(1):52–57. (In Russ). DOI: 10.32607/20758251-2009-1-3-52-57.
3. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2020;2:3–15. Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kaysanov E.D., Philippov D.S., Kibitov A.O., Mazo G.E. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;2:3–15. (In Russ). DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-3-15.
4. Walker E.R., Druss B.G. Mental and addictive disorders and medical comorbidities. *Curr. Psychiatr. Rep.* 2018;20(10):86. DOI: 10.1007/s11920-018-0956-1.
5. Винокуров Е.В., Собенников В.С. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(4):63–67. Vinokurov E., Sobennikov V.S. Depression and cardiac diseases (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(4):63–67. (In Russ). DOI: 10.12737/article_59fad516bdb3e0.52521063.
6. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Сергиенко Т.Н., Нонка Т.Г., Репин А.Н. и др. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области. *Суицидология*. 2017;8(3):84–94. Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Sergienko T.N., Nonka T.G., Repin A.N. et al. Influence of affective disorders with different risk of suicidal behavior on survival of patients receiving conservative therapy of chronic coronary artery disease. *Suicidology*. 2017;8(3):84–94. (In Russ).
7. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Репин А.Н. и др. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(3):86–92. Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Lebedeva E.V., Yakovleva A.L., Losenkov I.S., Repin A.N. et al. Clinical-dynamic and biological aspects of polymorphism and efficacy of therapy of mood disorders. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(3):86–92. (In Russ). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92.
8. Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Влияние депрессивного расстройства на клиническую картину коронарной болезни и пятилет-

- ную выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):81–86. Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. The effect of depressive disorder on the clinical presentation of coronary artery disease and five-year survival of patients after myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):81–86. (In Russ). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-81-86.
9. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Лебедева Е.В., Бохан Н.А. Влияние несвоевременной диагностики биполярного аффективного расстройства на основные клинико-динамические характеристики заболевания, суицидальное поведение и уровень социальной адаптации пациентов. *Психиатрия*. 2022;20(2):24–31. Vasilieva S.N., Simutkin G.G., Schastnyy E.D., Lebedeva E.V., Bokhan N.A. Late diagnostics of bipolar disorder: impact on main characteristics of disease, suicidal behaviour and social adaptation level of patients. *Psychiatry (Moscow)*. 2022;20(2):24–31. (In Russ). DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-24-31.
10. Miller C., Bauer M.S. Excess mortality in bipolar disorders. *Curr. Psychiatr. Rep.* 2014;16(11):499. DOI: 10.1007/s11920-014-0499-z.
11. Hayes J.F., Marston L., Walters K., King M.B., Osborn D.P.J. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014. *Br. J. Psychiatry*. 2017;211(3):175–181. DOI: 10.1192/bjp.bp.117.202606.
12. Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018;20(1):31–40. DOI: 10.1192/bjp.bp.117.202606.
13. Correll C.U., Solmi M., Veronese N., Bortolato B., Rosson S., Santonastaso P. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163–180. DOI: 10.1002/wps.20420.
14. Лебедева Е.В. Аффективные расстройства у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: закономерности формирования, терапия и реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2021;43. Lebedeva E.V. Mood disorders in patients with chronic coronary artery disease: patterns of formation, therapy and rehabilitation: Abstract of MD thesis. Tomsk, 2021;43.
15. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision (DSM-5-TR™). American Psychiatric Association; 2022:1120.
16. Łojko D., Buzuk G., Owecki M., Ruchała M., Rybakowski J.K. Atypical features in depression: association with obesity and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2015;85:76–80. DOI: 10.1016/j.jad.2015.06.020.
17. Łojko D., Rybakowski J.K. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017;13:2447–2456. DOI: 10.2147/NDT.S147317.
18. Williams J.B.W., Link M.J., Rosenthal N.E., Amira L., Terman M. Structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder version. New York; New York State Psychiatric Institute; 2002. URL: europepmc.org/article/med/279233846_Structured_Interview_Guide_for_the_Hamilton_Depression_Rating_Scale_Seasonal_Affective_Disorder_Version_SIGH-SAD (10.11.2023).
19. Clemente A.S., Diniz B.S., Nicolato R. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev. Bras. Psychiatr.* 2015;37(2):155–161. DOI: 10.1590/1516-4446-2012-1693.
20. Esan O., Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2016;51(1):93–100. DOI: 10.1007/s00127-015-1091-5.

Информация о вкладе авторов

Лебедева Е.В. – статистическая обработка данных, осмысление результатов, написание текста, подготовка исходного варианта рукописи.
Нонка Т.Г. – доработка текста статьи, переработка рукописи.
Васильева С.Н. – доработка текста статьи, переработка рукописи.
Симуткин Г.Г. – разработка дизайна и выбор методологии в клинической части исследования, редактирование текста рукописи.
Счастный Е.Д. – концепция и дизайн исследования, переработка рукописи, доработка текста статьи.
Репин А.Н. – концепция исследования, переработка рукописи.

Information on author contributions

Lebedeva E.V. – statistical data processing, results interpretation, manuscript writing, and preparation of the initial version of manuscript for publication.
Nonka T.G. – manuscript revision.
Vasilieva S.N. – manuscript revision.
Simutkin G.G. – study design development, selection of methodology for the clinical part of the study, and manuscript editing.
Schastnyy E.D. – study concept, study design, manuscript revision, and manuscript correction.
Repin A.N. – study concept, manuscript revision.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: authors declare absence of any conflict of interest.

Сведения об авторах

Лебедева Елена Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-6117-6454>.

E-mail: evl26021971@gmail.com.

Счастный Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2148-297X>.

E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-9813-3789>.

E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

Нонка Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение амбулаторной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-7913-3732>.

E-mail: tatianonka@gmail.com.

Васильева Светлана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-0939-0856>.

E-mail: vasilievasn@yandex.ru.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением амбулаторной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>.

E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

 **Лебедева Елена Владимировна**, e-mail: evl26021971@gmail.com.

Information on the authors

Elena V. Lebedeva, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-6117-6454>.

E-mail: evl26021971@gmail.com.

Evgeny D. Schastnyy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-2148-297X>.

E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

German G. Simutkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-9813-3789>.

E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

Tatiana G. Nonka, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Outpatient Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-7913-3732>.

E-mail: tatianonka@gmail.com.

Svetlana N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-0939-0856>.

E-mail: vasilievasn@yandex.ru.

Alexey N. Repin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Outpatient Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>.

E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

 **Elena V. Lebedeva**, e-mail: evl26021971@gmail.com.

Поступила 28.04.2023;
рецензия получена 26.10.2023;
принята к публикации 21.11.2023.

Received 28.04.2023;
review received 26.10.2023;
accepted for publication 21.11.2023.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79>
УДК 616.12-008.46-036.12:616.124.7-008.313

Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при блокаде левой ножки пучка Гиса

А.И. Мамедова^{1, 2}, Н.А. Приходько¹, Т.А. Любимцева¹, А.В. Козленок¹,
Д.С. Лебедев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России),

197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» (СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»),

194354, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

Аннотация

Основной проблемой при отборе пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) остается отсутствие единых подходов к определению механической диссинхронии (МД) и критериев отбора.

Цель исследования: изучить показатели индекса МД и параметров глобальной и регионарной сократительной способности, полученных на основании трехмерной эхокардиографии (3D ЭхоКГ) у больных с выраженным снижением систолической функции, ПБЛНПГ на фоне различных типов изолированной левожелудочковой стимуляции (ЛЖ-стимуляции).

Материал и методы. В исследование включены 12 пациентов с абсолютными показаниями к СРТ и ПБЛНПГ. Средний возраст пациентов – 68,5 [63; 73,5] лет, 83% мужчин ($n = 10$). В рамках имплантации СРТ-устройства производилась изолированная ЛЖ-стимуляция трансвенозным эпикардальным и временным эндокардальным способом. Во время стимуляции в каждой точке выполнялась чреспищеводная эхокардиография (3D ЧП ЭхоКГ) с последующим расчетом индексов МД, глобальной и сегментарной сократимости, определением зон поздней активации ЛЖ, и ЭКГ-мониторингом с помощью LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США). Всего изучены результаты стимуляции в 88 точках.

Результаты. Индексы глобальной (фракция выброса (ФВ) 3D модели ЛЖ, 23,8 [22; 28,4]) и сегментарной сократимости миокарда (EхсAvg, 3,5 [2,1; 5,6]), степень МД (SDI-16, 14,9 [8,9; 23,1]) и глобальной продольной деформации (ГД, -5,33% [10,90%; -15,4%]) демонстрировали значимое снижение систолической функции и наличие выраженной внутрижелудочковой диссинхронии, характерной для ПБЛНПГ, и значимо изменялись (EхсAvg, $p < 0,001$; 3D EF, $p = 0,003$; Tmsv-6 SD, $p = 0,03$) в зависимости от точки и метода стимуляции. Выявлена умеренная прямая зависимость индекса диссинхронии SDI-16 с длительностью комплекса QRS и умеренная обратная – с EхсAvg и ФВ ЛЖ.

Заключение. Оценка механической диссинхронии и зон поздней активации является важным аспектом оптимизации ЛЖ ответа при СРТ у пациентов с выраженной систолической дисфункцией и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Ключевые слова:

механическая левожелудочковая диссинхрония; полная блокада левой ножки пучка Гиса; сердечная ресинхронизирующая терапия; трехмерная эхокардиография в режиме реального времени.

Финансирование:

исследование проведено в рамках государственного задания. Номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР № 122041500020-5.

Соответствие принципам этики:

исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» (заседание № 35 от 28.02.2018 г.). Все пациенты были проинформированы и дали согласие на участие в исследовании.

Мамедова Арзу Исрафил кызы, e-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com.

Для цитирования:

Мамедова А.И., Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Козленок А.В., Лебедев Д.С. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при блокаде левой ножки пучка Гиса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):72–79. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79>.

Mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure and left bundle branch block

Arzu I. Mamedova^{1,2}, Nikita A. Prihod'ko¹, Tamara A. Lubimceva¹,
Andrey V. Kozlenok¹, Dmitry S. Lebedev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Almazov National Medical Research Centre),

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

² Saint-Petersburg City Multiservice Hospital № 2,

5, Uchebny lane, Saint Petersburg, 194354, Russian Federation

Abstract

Background. The main problem in patient selection for cardiac resynchronization therapy (CRT) is the lack of unified approaches to the definition of mechanical dyssynchrony (MD) and selection criteria, particularly, in patients with left bundle branch block (LBBB).

Aim: To study mechanical dyssynchrony indices and three-dimensional Echo (3DE) criteria of global and local contractility function in patients with chronic heart failure (CHF) and LBBB during different types of isolated left ventricle (LV) pacing.

Methodology and Research Methods. The experimental intraoperative study involved 88 points obtained from 12 patients with CRT class IA indications and LBBB. During isolated LV pacing as part of CRT implantation procedure endocardial and epicardial pacing were obtained. Transesophageal Echo (TEE) cine-loops recording and paced QRS complex morphology registrations by means of LabSystem Pro Electrophysiological Recording System (Bard Electrophysiology, USA) were performed during each stimulation episode. Philips Qlab 10 software was used for TEE data analysis.

Results. The global (3D EF, 23.8 [22; 28.4], GLS, -5.33% [10.90%; -15.4%]) and local contractility (ExcAvg 3.5 [2.1; 5.6]) criteria and dyssynchrony indices (SDI-16, 14.9 [8.9; 23.1]) showed severe systolic dysfunction and intraventricular dyssynchrony – typical signs in this patient group, and differed significantly (3D EF, $p = 0.003$; GLS, $p = 0.004$; ExcAvg, $p < 0.001$; Tmsv-6 SD, $p = 0.03$) depending on the stimulation method and site. A moderate direct correlation between SDI-16 and the QRS duration (common electrical dyssynchrony criterium) and inverse correlation with ExcAvg and 3D LVEF also describes LV response.

Conclusion. 3DE Quantification of mechanical dyssynchrony, global and regional LV contractility and late activation zones visualization, looks promising in patient and method selection in optimizing LV response to CRT procedure in patients with CHF and LBBB.

Keywords:	mechanical dyssynchrony; left bundle branch block; cardiac resynchronization therapy; real-time three-dimensional echocardiography.
Funding:	the study was carried out within the framework of the state task USISU registration number No. 122041500020-5.
Compliance with ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre (No. 35, 2018).
For citation:	Mamedova A.I., Prihod'ko N.A., Lubimceva T.A., Kozlenok A.V., Lebedev D.S. Mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure and left bundle branch block. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):72–79. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79 .

Введение

Устранение диссинхронии сердца с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) является клинически доказанным методом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. Основной группой пациентов, которым показана СРТ, являются больные

ХСН с выраженным снижением систолической функции, со II–IV ФК по NYHA, с определением диссинхронии как расширением QRS комплекса на поверхностной ЭКГ более 130 мс [1–3].

До конца 80-х гг. прошлого века внутривентрикулярные блокады даже не рассматривались в качестве факторов, имеющих влияние на патогенез ХСН и продолжи-

тельность жизни пациентов. Широкое распространение эхокардиографической методики впервые (С.Л. Grines и соавт., 1989) заострило внимание на нарушениях кардиомеханики и гемодинамики при наличии расширенного желудочкового комплекса, особенно при полной блокаде левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Стало известно, что наличие широкого комплекса QRS у больных ХСН является независимым фактором риска как общей, так и внезапной смертности. 15% из всей популяции пациентов с ХСН имеют внутрижелудочковые нарушения проводимости, 30% – в группе с ХСН III–IV ФК [3, 4]. При этом превалирует именно ПБЛНПГ, которая является независимым предиктором смерти у больных ХСН.

На фоне расширения QRS комплекса за счет внутрижелудочковых блокад формируется диссинхрония, приводящая к нарушению систолической и / или диастолической функций, митральной и трикуспидальной регургитации, лежащих в основе патогенеза ХСН.

Нельзя не отметить неполное соответствие электрофизиологических признаков диссинхронии эхокардиографическим (ЭхоКГ), неоднородность самой группы ПБЛНПГ, недостаточную воспроизводимость клинического ответа у однотипных пациентов, а также существование значительного количества нереспондеров на сложную и дорогостоящую электротерапию.

В ряде исследований показано, что оценка механической диссинхронии (МД) может играть ключевую роль в прогнозировании ответа на СРТ [7]. Тем не менее ни одна из существующих эхокардиографических методик оценки МД не вошла в рекомендации по отбору пациентов и оптимизации работы устройств СРТ и не используется в рутинной практике из-за высокой вариабельности оценки даже среди опытных специалистов (исследование PROSPECT, 2008).

Нередко степень ответа на СРТ сложно предсказать именно из-за локальных свойств миокарда – местных функциональных блокад и рубцовых зон. Незначительные изменения позиции электродов и / или их взаимной ориентации могут серьезно влиять на ход возбуждения миокарда [9]. А неоднородность группы пациентов с БЛ-

НПГ не позволяет ориентироваться лишь на общепринятые критерии отбора пациентов [2].

Параметры МД в отличие от продолжительности комплекса QRS демонстрируют более точные данные о локальных особенностях сократимости и релаксации миокарда. А возможность маневрирования в выборе точки стимуляции и сопоставление ее с зонами поздней активации при помощи различных альтернативных методик стимуляции [7] и безэлектродных систем [8, 9] объясняют сохраняющийся интерес к поиску новых параметров, характеризующих МД [10–13], особенно в группе с дистальными формами БЛНПГ, встречающихся в трети случаев.

Современные методы визуализации, к которым относятся различные режимы ЭхоКГ, в том числе ЭКГ-синхронизированная трехмерная ЭхоКГ в режиме реального времени (3D ЭхоКГ), предлагают арсенал инструментов для детальной оценки и сравнения физиологии и механики сокращения левого желудочка (ЛЖ) при различных видах морфологии БЛНПГ, дают представление о выраженности МД [14–17]. Понимание причин ее возникновения и возможность быстрой и неинвазивной визуализации позволит определиться с тактикой лечения пациентов в рамках предоперационной подготовки и в условиях операционной [19–20].

Цель исследования: изучить показатели индекса МД и параметров глобальной и регионарной сократительной способности, полученных на основании 3D ЭхоКГ в режиме реального времени, у больных с выраженным снижением систолической функции, ПБЛНПГ на фоне различных типов изолированной ЛЖ-стимуляции.

Материал и методы

В рамках экспериментального интраоперационного исследования (рис. 1) была выполнена временная изолированная эндокардиальная и эпикардиальная ЛЖ-стимуляция у 12 пациентов с классом IA показаний к СРТ и наличием ПБЛНПГ, у которых изучены результаты стимуляции в 88 точках стимуляции во время имплантации устройства СРТ.

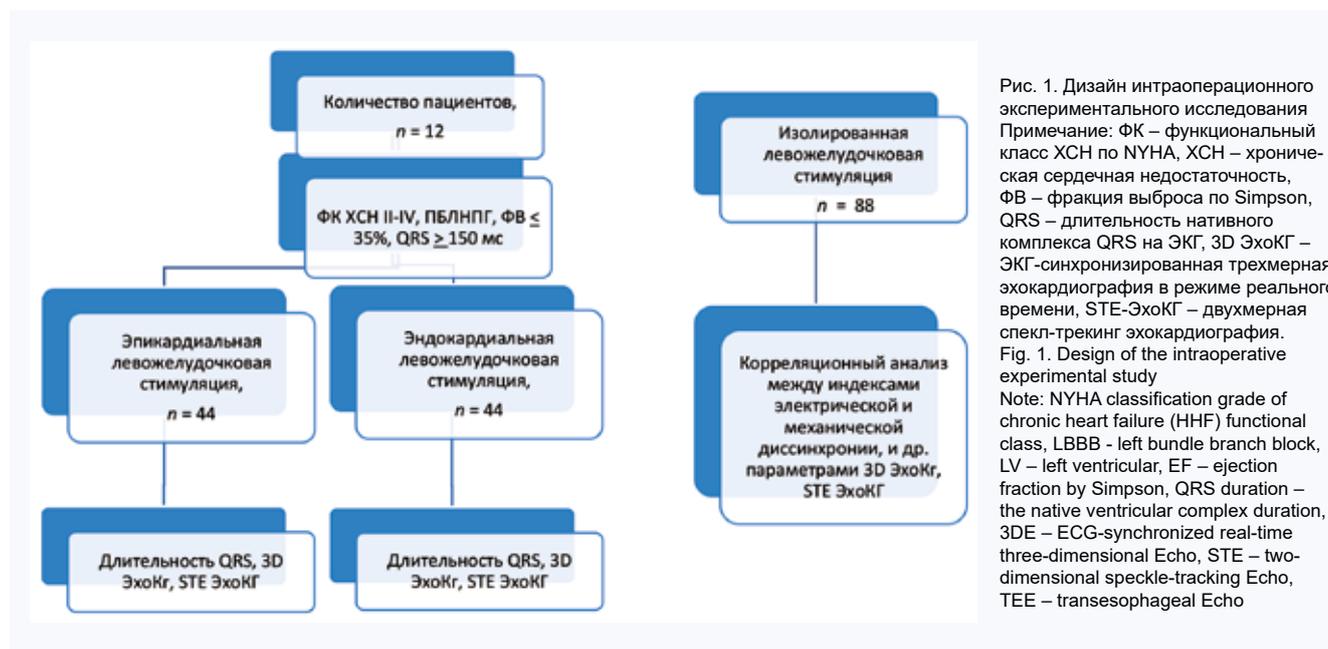


Рис. 1. Дизайн интраоперационного экспериментального исследования. Примечание: ФК – функциональный класс ХСН по NYHA, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса по Simpson, QRS – длительность нативного комплекса QRS на ЭКГ, 3D ЭхоКГ – ЭКГ-синхронизированная трехмерная эхокардиография в режиме реального времени, STE-ЭхоКГ – двухмерная спекл-трекинг эхокардиография. Fig. 1. Design of the intraoperative experimental study. Note: NYHA classification grade of chronic heart failure (HHF) functional class, LBBB – left bundle branch block, LV – left ventricular, EF – ejection fraction by Simpson, QRS duration – the native ventricular complex duration, 3DE – ECG-synchronized real-time three-dimensional Echo, STE – two-dimensional speckle-tracking Echo, TEE – transesophageal Echo

Средний возраст пациентов составил 68,5 [63; 73,5] лет, 83% мужчин ($n = 10$). У 6 (50%) пациентов была ХСН различного неишемического генеза, у 6 пациентов (50%) – дилатация ЛЖ на фоне постинфарктного кардиосклероза. На этапе включения всем пациентам были выполнены: 12-канальная электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, тест шестиминутной ходьбы. Коронарография и магнитно-резонансная томография сердца для определения жизнеспособности миокарда выполнялись по показаниям. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы
Table 1. General characteristics of patients in the study group

Параметры, единицы измерения	
Количество больных, n	12
Количество стимулируемых точек, n	88
Возраст, лет	68,5 [63; 73,5]
Мужской пол, n (%)	10 (83)
Генез ХСН: ишемический / неишемический, n (%)	6 (50) / 6 (50)
II ФК ХСН (NYHA), n (%)	3 (25)
III ФК ХСН (NYHA), n (%)	7 (58)
IV ФК ХСН (NYHA), n (%)	2 (17)
Длительность QRS, мс	171 [158,5; 181]
Эхокардиографические данные	
КДО ЛЖ, мл	240 [177; 275,5]
КСО ЛЖ, мл	174,5 [117,5; 212,5]
ФВ ЛЖ, %	27 [18; 28]
Митральная регургитация, n (%)	9 (75)
I ст., n (%)	7 (58)
II ст., n (%)	2 (17)
Протезирование МК, n (%)	1 (8)
Количество полученных изолированных точек стимуляции ЛЖ во время операции имплантации СРТ у одного пациента	
8, n (%)	9 (75)
6, n (%)	2 (17)
4, n (%)	1 (8)

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, МК – митральный клапан, ХСН по NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Все пациенты были проинформированы и дали согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено местным этическим комитетом (заседание № 35 от 28.02.2018 г.).

Во время имплантации СРТ-системы ЛЖ квадриполярный электрод был имплантирован в целевую вену по стандартной методике. Дополнительно трансортально заводился эндокардиальный диагностический ЛЖ электрод (рис. 2). Последовательно производилась изолированная ЛЖ-стимуляция в 4 эпикардиальных и 4 сопоставленных с ними эндокардиальных точках под флюороскопическим контролем.

Во время каждой изолированной ЛЖ-стимуляции регистрировалась длительность и морфология стимулированного желудочкового комплекса, фиксировались данные чреспищеводного (ЧП) 3D ЭхоКГ на аппарате Philips CX50 (Philips Medical Systems, США) с последующей

обработкой на рабочей станции Philips Qlab 10 (Philips Medical Systems, США).

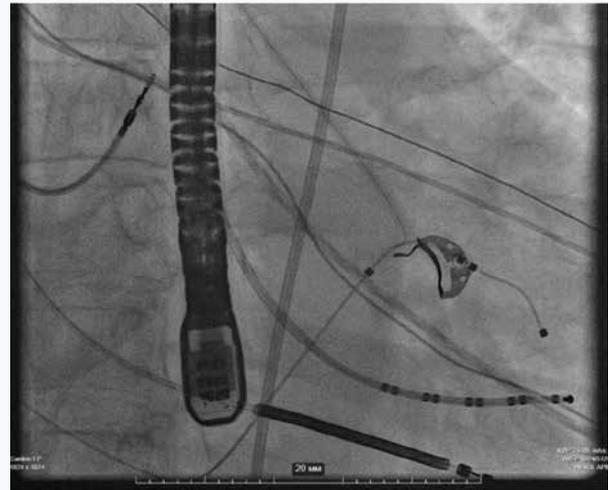


Рис. 2. Этапы имплантации квадриполярного эпикардиального и временного эндокардиального электрода
Fig. 2. Stages of quadripolar epicardial and temporary endocardial leads implantation

С помощью 3D ЭхоКГ инструментов была произведена оценка глобальной и региональной сократительной функции, визуализация диаграммы типа «бычий глаз» с обозначением зон поздней активации красным цветом, сегментарная оценка индекса диссинхронии (SDI/Tmsv-16SD) и аналогичных параметров диссинхронии для 6- и 12-сегментных моделей (Tmsv-6SD и Tmsv-12SD), обладающих высокой прогностической ценностью в описании МД [14-18].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в пакете программ STATISTICA 13 (StatSoft Inc., Oklahoma, USA). Количественные показатели представлены медианой и межквартильным промежутком, $Me [Q_1; Q_3]$, категориальные показатели – абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей применялся дисперсионный анализ. Для выявления взаимосвязей количественных показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов была представлена морфология ПБЛНПГ, которая являлась критерием включения пациентов. Основную массу пациентов составили пациенты с ХСН III ФК по классификации NYHA на оптимальной медикаментозной терапии.

Такие показатели, как ФВ 3D модели ЛЖ (23,8 [22; 28,4]), глобальной продольной деформации (ГД, $-5,33\%$ [$-15,4\%$; 10,90%]) характеризовали общую систолическую функцию. EcxAvg, 3,5 [2,1; 5,6] (рис. 3) и другие индексы экскурсии эндокарда (рис. 4) отражали сегментарную систолическую функцию.

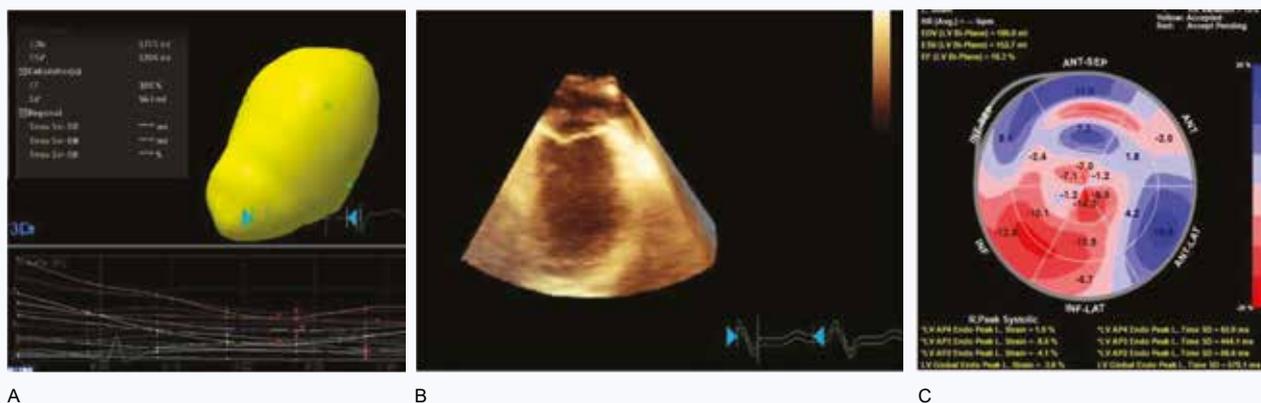


Рис. 3. Представлены трехмерные и спекл-трекинг ЭхоКГ методы оценки глобальной систолической функции. А и В – 3D-модель ЛЖ, основанная на данных ЭКГ-синхронизированной 3D ЭхоКГ в режиме реального времени. С – график типа «бычий глаз» на основании 2D спекл-трекинг ЭхоКГ с расчетом глобальной продольной деформации (ГД/GLS, %)
Fig. 3. There are 3DE and STE TEE methods of global LV systolic function assessment: A – Three-dimensional quantification (3DQ) LV model; B – Full-volume 3DE image of LV; C – Bull's-eye chart of global longitudinal strain measured by 2D STE TEE (GLS, %)

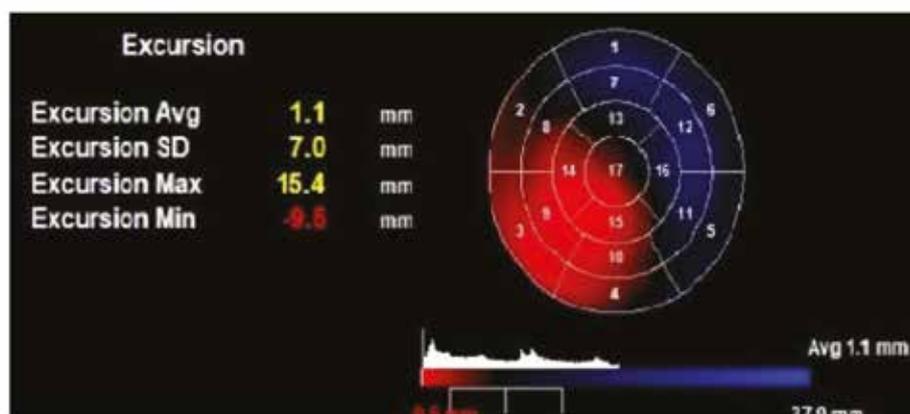


Рис. 4. Представлена диаграмма типа «бычий глаз» с сегментной кодировкой параметров сегментарной (ExcAvg, ExcSD, ExcMax и ExcMin, характеризующих движение эндокарда к центральной оси) активности на основе 3D ЭхоКГ метода, где синим цветом кодировано движение к центральной оси, красным – от нее, черным – отсутствие движения)
Fig. 4. There is bull's-eye chart with parametric imaging of color-coded endocardial excursion indices (ExcAvg, ExcSD, ExcMax and ExcMin) used for segmental contractility assessment by means of 3DE, where blue is for towards central axis motion, red – for reverse motion and black – for lack of motion

Индекс диссинхронии (SDI-16, 14,9 [8,9; 23,1]), Tmsv-12SD (14,1 [6,2; 23,4]) и Tmsv-6SD (15,4, [1,7; 25,7]) (рис. 5) и длительность QRS использовались в качестве характеристики диссинхронии. Все рассчитанные индексы кардиомеханики указывали на выраженную систолическую

дисфункцию и наличие внутрижелудочковой диссинхронии, значимо варьировали в зависимости от точки стимуляции и статистически значимо различались для разных видов стимуляции (ExcAvg, $p < 0,001$; 3D EF, $p = 0,003$; Tmsv-6 SD, $p = 0,03$).

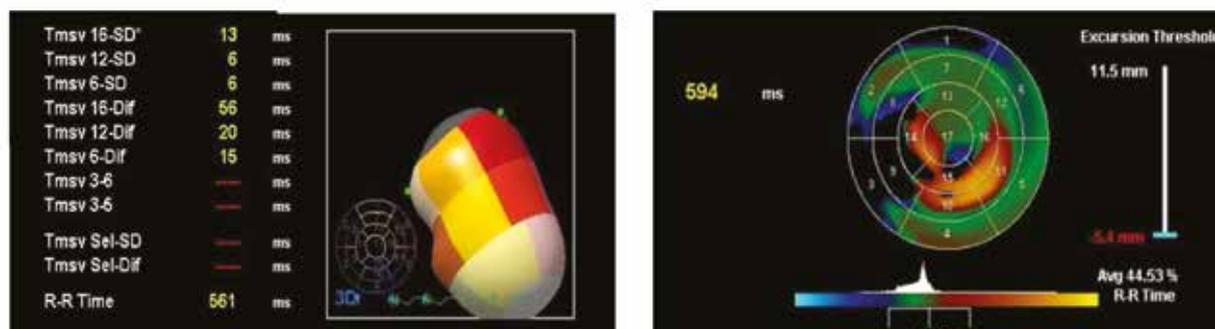


Рис. 5. А – индексы диссинхронии для 16-, 12-, 6-сегментных моделей ЛЖ. В – диаграмма типа «бычий глаз», на которой продемонстрирована цветовая кодировка индексов диссинхронии. Цвет кодирует время активации миокарда (достижение минимального объема), где голубой – раннее, красный – позднее. Большая часть зоны поздней активации находится в срединных и апикальных сегментах нижнебоковой нижней зоне миокарда ЛЖ
Fig. 5. A – dyssynchrony indices for 16-, 12-, 6-segment LV model. B – there is a bull's-eye chart with color-coded dyssynchrony indices. Color codes the myocardium activation time based on time-to-volume curves (time to reach minimal regional volume), where blue is for early, red – for late. The most part of late activation zone locates in the middle and apical segments of the inferolateral LV wall

Данные, полученные интраоперационно, отражены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты интраоперационного мониторинга ЭКГ, 3D ЭхоКГ, 2D STE ЭхоКГ при каждом из видов стимуляции

Table 2. Results of intraoperative ECG monitoring, 3DE, 2D STE for each type of stimulation

Показатели	Характеристики, Me [Q ₁ ; Q ₃]
Количество точек стимуляции, n	88
Длительность QRS, мс	204 [184; 240]
Эхокардиографические данные	
КДО 3D модели ЛЖ, мл	177 [139; 189,6]
КСО 3D модели ЛЖ ЛЖ, мл	111 [92; 128]
ФВ 3D модели ЛЖ, %	23,8 [22; 28,4]
Tmsv-16SD, %	14,9 [8,9; 23,1]
Tmsv-12SD, %	14,1 [6,2; 23,4]
Tmsv-6SD, %	15,4 [1,7; 25,7]
ExcAvg, мм (mm)	3,5 [2,1; 5,6]
ExcMax, мм (mm)	12,5 [8,6; 15,3]
ExcMin, мм (mm)	-4,8 [-16,3; 6,2]
ExcSD, мм (mm)	4,7 [3; 5,6]

Примечание: ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD – среднее значение, максимальное и минимальное значение и стандартное отклонение экскурсии эндокарда к центральной оси соответственно, Tmsv16-SD /SDI-16 – время достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной модели ЛЖ относительно R–R, % или индекс диссинхронии, а также для 12 и 6-сегментной модели (Tmsv-12SD, Tmsv-6SD), ФВ 3D модели ЛЖ – фракция выброса трехмерной модели.

Длительность QRS для всей выборки составила 204 [184; 240] мс, при эпикардиальной стимуляции 218 [197; 246] мс, при эндокардиальной – 190 [179; 215] мс. Максимальная длина QRS регистрировалась при стимуляции базальных отделов ЛЖ (точка 4 – проксимальный контакт электрода).

Параметр диссинхронии, рассчитанный для 6-сегментной модели, значительно менялся в зависимости от точки и метода стимуляции ($p = 0,03$). Аналогичные критерии, рассчитанные для 16-сегментной и 12-сегментной модели, составили 14,9 [8,9; 23,1] и 14,1 [6,2; 23,4] соответственно и отразили лишь тенденцию к значимому различию (при $p = 0,06$). Показатель глобальной деформации также значительно менялся в зависимости от метода и точки стимуляции ($p < 0,001$) и составил $-6,5[-15,4; -10,9]$ %.

КДО 3D модели ЛЖ варьировал от $166 \pm 4,1$ до $172 \pm 6,2$ мл, однако статистически значимо не менялся. Кроме того, показатели механической и электрической диссинхронии, глобальной и региональной сократительной способности ЛЖ коррелировали между собой. Была выявлена умеренная прямая зависимость между индексом диссинхронии SDI-16 ($r = 0,42$) и длительностью комплекса QRS (рис. 6), обратная – с показателями регионарной (ExcAvg, $r = -0,34$) и глобальной сократимости (ФВ трехмерной модели ЛЖ, $r = -0,30$), подтверждавшейся при различных комбинациях факторов и демонстрировавшей высокую воспроизводимость.

Таким образом, сужение стимулированного комплекса QRS ассоциировано также с уменьшением степени МД и улучшением глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ.

Высокая структурная неоднородность ПБЛНПГ показывает, что продолжительность комплекса QRS, особенно у пациентов с его умеренным увеличением, является грубым параметром оценки диссинхронии. Возможность

целенаправленной ЛЖ-стимуляции [18–20] и структурная полиморфность БЛНПГ, особенно актуальная при дистальных внутрижелудочковых нарушениях проводимости, дала новый толчок к исследованиям параметров МД, регионарной сократимости ЛЖ и определения зон поздней активации ЛЖ.

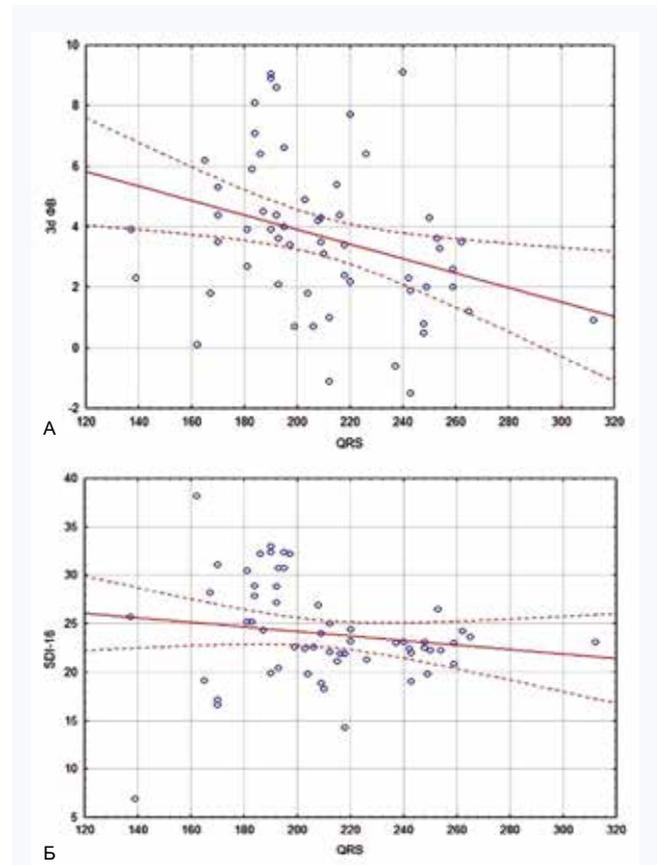


Рис. 6. Диаграммы рассеяния, представляющие корреляцию между фракцией выброса и длительностью комплекса QRS (А) и (Б) систолическим индексом диссинхронии (SDI-16) и длительностью комплекса QRS. Примечание: А – модель линейной регрессии: $3D \text{ ФВ} = 8,2 - 0,02 \times \text{длительность QRS}$; 0,95 ДИ; Б – модель линейной регрессии: $\text{SDI-16} = 183,3 + 1,58 \times \text{длительность QRS}$; 0,95 ДИ.
Fig. 6. Scatterplots showing the correlation between (A) ejection fraction 3D and SDI-16 and (B) QRS duration and SDI-16.
Note: A – formula: $3DE \text{ LVEF} = 8.2 - 0.02 \times \text{QRS duration}$; 0.95 CI; B – formula: $\text{SDI-16} = 183.3 + 1.58 \times \text{QRS duration}$; 0.95 CI.

Параметры МД в отличие от продолжительности комплекса QRS позволяют с большей точностью охарактеризовать локальные особенности сократимости и релаксации миокарда. Основной проблемой остается отсутствие единых подходов к пониманию МД и отсутствие единой стандартизированной методики ее определения. Ни один из показателей, разработанных в многочисленных публикациях по возможностям ЭхоКГ до сих пор, не вошел в клинические рекомендации как критерий отбора, а пересмотра необходимости их рутинного определения на практике не было со времен Echo-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy, 2008). ЭхоКГ методы оценки диссинхронии продолжают использоваться лишь как дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца.

При этом оценка параметров МД с использованием визуализационных методов исследования является независимым маркером долгосрочной выживаемости пациентов с ХСН, что делает данные показатели клинически значимыми [10–13]. В настоящее время в мире наблюдается тенденция к применению трехмерных методов оценки МД, которые являются более точными и воспроизводимыми, а SDI-16 выступает надежным показателем диссинхронии [14–18]. При нормальной функции ЛЖ в большинстве исследований SDI-16 примерно составляет от 3 до 6% [14]. А пациенты с меньшими значениями SDI-16 [14, 15] лучше отвечают на СРТ.

В представленной работе индекс диссинхронии SDI-16 показал лишь тенденцию к значимым изменениям ЛЖ ответа в рамках интраоперационного исследования. При этом подобный индекс для 6-сегментной модели (Tmsv-SD6) продемонстрировал уже значимую вариабельность. А выделение красной цветовой кодировкой зон поздней активации, основанных на визуализации данных параметров с помощью диаграммы типа «быйчий глаз», позволяет быстро определиться с целевой областью стимуляции.

В ряде исследований сообщалось о сильной обратной корреляции между ФВ ЛЖ и SDI-16 и длительностью комплекса QRS [15, 16], что имеет подтверждение также в рамках нашей исследовательской работы [14].

Корреляция между электрическими и механическими параметрами, а также между различными эхокардиографическими методиками оценки механики ЛЖ (в частности между показателями двухмерной продольной глобальной деформации, различными количественными и полуколичественными индексами и ФВ, рассчитанными

в 3D ЭхоКГ), демонстрирует свою надежность и воспроизводимость в определении МД и требует пересмотра ее роли в оптимизации СРТ.

Заключение

Оценка МД и зон поздней активации является ключевым подходом в оптимизации СРТ при так называемой «таргетной» стимуляции ЛЖ и в прогнозировании ЛЖ ответа у пациентов с выраженным снижением систолической функции и различными вариантами морфологии БЛНПГ, особенно ее дистальных форм. А расчет ее с помощью методики 3D ЭхоКГ с выведением сегментарных (Tmsv-12SD и Tmsv-6SD) и глобальных индексов (SDI-16) диссинхронии и визуализация их с помощью полярных карт в виде диаграммы «быйчий глаз» на основании 17-сегментной модели сердца с идентификацией зоны поздней активации выглядит многообещающим с точки зрения наглядности, доступности и воспроизводимости метода.

Необходимо дальнейшее изучение индексов диссинхронии как в качестве независимых параметров, так и методики определения зон поздней активации с целью внедрения их в рутинную практику на этапе отбора пациентов, определения тактики ЛЖ-стимуляции, их прогностической ценности как предикторов ответа на СРТ.

Ограничения исследования

Проведенное исследование является экспериментальным одноцентровым исследованием. Интраоперационно изучался ЛЖ ответ в 88 точках стимуляции, полученный у ограниченной выборки пациентов ($n = 12$).

Литература / References

- Cleland J.G., Freemantle N., Erdmann E., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(6):628–634. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055.
- Gold M.R., Padhiar A., Mealing S., Sidhu M.K., Tshintzos S.I., Abraham W.T. Long-term extrapolation of clinical benefits among patients with mild heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Analysis of the 5-year follow-up from the REVERSE Study. *JACC Heart Fail.* 2015;3(9):691–700. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.05.005.
- 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5159.
2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5159. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5159.
- Havranek E., Masoudi F., Westfall K., Wolfe P., Ordian D.L., Krumholz H.M. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project. *Am. Heart J.* 2002;143(3):412–417. DOI: 10.1067/mhj.2002.120773.
- Vernooy K., van Deursen C.J., Strik M., Prinzen F.W. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11(8):481–493. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.67.
- Barretto R.B., Piegas L.S., Assef J.E., Melo Neto J.F., Resende T.U., Moreira D.A. et al. Mechanical dyssynchrony is similar in different patterns of left bundle-branch block. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;101(5):449–456. (In Eng., Portug.). DOI: 10.5935/abc.20130190.
- Morgan J.M., Biffi M., Gellér L., Leclercq C., Ruffa F., Tung S. et al. ALSYNC Investigators. ALternate Site Cardiac ResYNchronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2118–2127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv723.
- Sieniewicz B.J., Betts T.R., James S., Turley A., Butter C., Seifert M. et al. Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy: A multicenter international registry of the WISE-CRT pacing system. *Heart Rhythm.* 2020;17(8):1291–1297. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.002.
- Wijesuriya N., Elliott M.K., Mehta V., Sidhu B.S., Behar J.M., Niederer S. et al. Leadless left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):1176–1183. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.02.018.
- Fudim M., Dalgaard F., Fathallah M., Iskandrian A.E., Borges-Neto S. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(5):2174–2184. DOI: 10.1007/s12350-019-01758-0.
- Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Трушкина М.А., Лясникова Е.А., Лебедев Д.С. Диссинхрония миокарда и ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(1):85–91.
Lebedeva V.K., Lubimceva T.A., Trukshina M.A., Lyasnikova E.A., Lebedev D.S. Myocardial dyssynchrony and response to cardiac resynchronization therapy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(1):85–91. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-1-85-91.
- Завадовский К.В., Саушкин В.В., Варламова Ю.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Лебедев Д.И. и др. Механическая диссинхрония в прогнозе ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология.* 2021;61(7):14–21.
Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Varlamova Yu.V., Mishkina A.I., Shipulin V.V., Lebedev D.I. et al. Mechanical dyssynchrony for prediction of the cardiac resynchronization therapy response in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologiya.* 2021;61(7):14–21. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1420.
- Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan. Med. J.* 2014;61(12):B4981.
- Мамедова А.И., Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Козленок А.В., Лебедев Д.С. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени в оценке левожелудочковой диссинхронии. *Трансляционная медицина.* 2023;10(1):14–24.
Mamedova A.I., Prihod'ko N.A., Lubimceva T.A., Kozlenok A.V., Lebedev D.S. Real-time three dimensional TEE in quantification of left ventricular dyssynchrony. *Translational Medicine.* 2023;10(1):14–24. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-14-24.
- Zhang H., Abiose A.K., Gupta D., Campbell D.N., Martins J.B., Sonka M. et al. Novel indices for left-ventricular dyssynchrony characterization

based on highly automated segmentation from real-time 3-d echocardiography. *Ultrasound Med. Biol.* 2013;39(1):72–88. DOI: 10.1016/j.ultras-medbio.2012.08.019.

16. Soliman O., Kirschbaum S.W., van Dalen B.M., van der Zwaan H.B., Mahdavian Delavary B., Vletter W.B. et al. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am. J. Cardiol.* 2008;102:778–783. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.062.
17. Buck T., Franke A., Monaghan M.J. (eds.) Three-dimensional Echocardiography; second edition. Ch. 4–5. Springer; 2015:79–105. DOI: 10.1007/978-3-642-36799-1.
18. Wang C., Shi J., Ge J., Tang H., He Z., Liu Y. et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(3):1023–1036. DOI: 10.1007/s12350-020-02132-1.
19. Khan F.Z., Virdee M.S., Pugh P.J., Pugh P.J., O'Halloran D., Elisk M. et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(17):1509–1518. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.030.
20. Saba S., Jain S., Adelstein E., Jain S., Adelstein E., White P. et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(3):427–434. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078.

Информация о вкладе авторов

Лебедев Д.С., Козленок А.В. предложили концепцию исследования, разработали его протокол и обеспечили техническую организацию.

Мамедова А.И., Любимцева Т.А. сформировали выборку пациентов. Мамедова А.И. анализировала и интерпретировала полученные данные, отвечала за литературный обзор, написание текста статьи, статистическую обработку.

Мамедова А.И., Приходько Н.А. написали первую версию рукописи, вместе с Любимцевой Т.А. и Лебедевым Д.С. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мамедова Арзу Исрафил кызы, аспирант, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, направление «интервенционная аритмология», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; врач функциональной диагностики, СПбГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0003-2852-0684>.

E-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com.

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель НИО аритмологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-2334-1663>.

E-mail: lebedevdmitry@mail.ru.

Любимцева Тамара Алексеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-8651-7777>.

E-mail: toma0704@mail.ru.

Козленок Андрей Валерьевич, канд. мед. наук, заведующий НИО физиологии кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-1435-4286>.

E-mail: avkozlenok@yandex.ru.

Приходько Никита Андреевич, младший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-5304-8003>.

E-mail: prihinn@yandex.ru.

 **Мамедова Арзу Исрафил кызы**, e-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com.

Information on author contributions

Lebedev D.S. and Kozlenok A.V. proposed the concept of the study, developed its protocol, organized its technical part.

Mamedova A.I. and Lubimceva T.A. formed a sample of patients.

Mamedova A.I. analyzed and interpreted the obtained data, performed literature review and statistical processing, wrote the text of the article.

Mamedova A.I. and Prihod'ko N.A. wrote the first version of the article, together with Lubimceva T.A. and Lebedev D.S. modified the original version.

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

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Arzu I. Mamedova, Graduate Student, Department of Cardiovascular Surgery (Interventional Arrhythmology), Almazov National Medical Research Centre; Functional Diagnostics Doctor, Saint-Petersburg City Multiservice Hospital No. 2, Saint Petersburg, <https://orcid.org/0000-0003-2852-0684>.

E-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com.

Dmitry S. Lebedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Arrhythmology Research Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, <https://orcid.org/0000-0002-2334-1663>.

E-mail: lebedevdmitry@mail.ru.

Tamara A. Lubimceva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Arrhythmology Research Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, <https://orcid.org/0000-0002-8651-7777>.

E-mail: toma0704@mail.ru.

Andrey V. Kozlenok, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Department for Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, <https://orcid.org/0000-0002-1435-4286>.

E-mail: avkozlenok@yandex.ru.

Nikita A. Prihod'ko, Junior Research Scientist, Arrhythmology Research Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, <https://orcid.org/0000-0002-5304-8003>.

E-mail: prihinn@yandex.ru.

 **Arzu I. Mamedova**, e-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com.

Received 18.10.2023;
review received 05.12.2023;
accepted for publication 08.02.2023.

Поступила 18.10.2023;
рецензия получена 05.12.2023;
принята к публикации 08.02.2023.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509>
УДК 616.728.3-018.3-002: 575.174.015.3]-055.1(470.32)

Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у мужчин Центрального Черноземья России

В.Б. Новаков^{1, 2}, О.Н. Новакова¹, М.И. Чурносков¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»),
308015, Российская Федерация, Белгород, ул. Победы, 85

² Городская больница № 2 г. Белгорода,
308036, Российская Федерация, Белгород, ул. Губкина, 46г

Аннотация

Остеоартроз (ОА) коленного сустава является заболеванием, возникающим в результате взаимодействия множества локальных и системных факторов риска, среди которых важная роль отводится генетическим (наследственным) факторам. Данный недуг поражает как мужчин, так и женщин, однако существуют определенные различия в развитии и прогрессировании заболевания у разных полов.

Цель исследования: изучение ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития остеоартроза коленного сустава у мужского населения Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы. Выборка для исследования включала 410 мужчин (208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контрольной группы). Были генотипированы десять полиморфных локусов генов-кандидатов – *rs2820436* и *rs2820443 LYPLAL1*, *rs3771501 TGFA*, *rs11177 GNL3*, *rs6976 GLT8D1*, *rs1060105* и *rs56116847 SBNO1*, *rs6499244 NFAT5*, *rs34195470 WWP2*, *rs143384 GDF5*. Исследование ассоциаций полиморфных генетических локусов с развитием заболевания проводили методом логистической регрессии с учетом ковариат (возраст, ИМТ). Межгенные взаимодействия полиморфизмов, связанные с заболеванием, исследовались методом МВ-MDR.

Результаты и обсуждение. Установлено, что девять из десяти полиморфных локусов генов-кандидатов (за исключением *rs6976 GLT8D1*), ассоциированы с формированием ОА коленного сустава у мужчин в составе 4 моделей интерлокусных взаимодействий ($p_{perm} \leq 0,024$). Наибольший вклад в развитие заболевания у мужчин демонстрирует полиморфный локус *rs3771501 TGFA* (входит в три из четырех наиболее значимых моделей ген-генных взаимодействий). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфных локусов генов-кандидатов в развитии ОА коленного сустава у мужчин не выявлены ($p > 0,05$).

Заключение. Полиморфные локусы *rs2820436* и *rs2820443 LYPLAL1*, *rs3771501 TGFA*, *rs11177 GNL3*, *rs1060105* и *rs56116847 SBNO1*, *rs6499244 NFAT5*, *rs34195470 WWP2*, *rs143384 GDF5* вовлечены в развитие ОА коленного сустава у мужчин в составе четырех моделей межгенных взаимодействий. Среди изученных локусов наибольший вклад в подверженность к заболеванию имеет *rs3771501* гена *TGFA*.

Ключевые слова:	остеоартроз коленного сустава; ассоциации; гены-кандидаты; полиморфизм генов; <i>TGFA</i> .
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у мужчин Центрального Черноземья России. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509 .

✉ Новакова Ольга Николаевна, e-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

The role of polymorphism of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in men of the Central Chernozem region of Russia

V.B. Novakov^{1,2}, O.N. Novakova¹, M.I. Churnosov¹

¹Belgorod National Research University,
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

²City Hospital No. 2 of Belgorod,
46-g, Gubkina str., Belgorod, 308036, Russian Federation

Abstract

Knee osteoarthritis (OA) is a disease resulting from the interaction of many local and systemic risk factors, among which an important role is played by genetic (hereditary) factors. This disease affects both men and women, but there are certain differences in the development and progression of the disease in different sexes.

Aim. To study associations of polymorphic loci of candidate genes with the risk of developing knee OA in the male population of the Central Chernozem region of Russia.

Material and Methods. The study sample included 410 men (208 patients with knee OA and 202 controls). Ten polymorphic loci of candidate genes were genotyped: rs2820436 and rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*. The study of associations of polymorphic genetic loci with the development of the disease was carried out by the method of logistic regression, taking into account covariates (age, BMI). The MB-MDR method was used to study intergenic interactions of polymorphisms associated with the disease.

Results and Discussion. It was found that nine out of ten polymorphic loci of candidate genes (with the exception of rs6976 *GLT8D1*) are associated with the formation of knee OA in men in four models of interlocus interactions ($p_{perm} \leq 0.024$). The rs3771501 *TGFA* polymorphic locus (included in three of the four most significant models of gene-gene interactions) demonstrates the greatest contribution to the development of the disease in men. Independent effects of the studied polymorphic loci of candidate genes in the development of knee OA in men have not been identified ($p > 0.05$).

Conclusion. Polymorphic loci rs2820436 and rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* involved in the development of knee osteoarthritis in men in four models of intergenic interactions. Among the studied loci, rs3771501 of the *TGFA* gene has the greatest contribution to disease susceptibility.

Keywords:	knee osteoarthritis; associations; candidate genes; gene polymorphism; <i>TGFA</i> .
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in compliance with all the ethical norms and standards presented in the Declaration of Helsinki.
For citation:	Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. The role of polymorphism of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in men of the Central Chernozem region of Russia. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509 .

Введение

Остеоартроз (ОА) коленного сустава (гонартроз) является многофакторным заболеванием всего сустава, возникновение и прогрессирование которого связано со сложными патофизиологическими процессами, происходящими в хрящевой ткани, синовиальной оболочке, субхондральной кости, связках и мышцах [1]. Распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов во всем мире составляет 3 754,2 на 100 тыс. населения [2], особенно высока частота заболевания в старших возрастных группах (старше 65 лет). Данный недуг имеет высокую социально-экономическую значимость, т.к. сни-

жает качество жизни пациентов, может стать причиной нетрудоспособности, связан с высокими материальными затратами на уход и лечение.

Ранее считалось, что ОА является следствием возрастного «износа» суставов. В настоящее время ОА рассматривают как сложное дегенеративное заболевание суставов, возникающее в результате взаимодействия местных и системных факторов риска [3]. Среди системных факторов риска ОА выделяют женский пол, высокий рост, избыточный вес и ожирение, гормональный статус, минеральную плотность кости, дефицит витамина Д [3]. Женщины чаще мужчин страдают ОА, особенно после 50 лет, имеют более тяжелое течение заболевания [4].

Также женщины чаще подвержены эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов по сравнению с мужчинами [5], однако мужской пол имеет большие риски ревизионных операций после артропластики коленного сустава [6]. Причины таких различий в проявлении и развитии ОА коленного сустава у разных полов, скорее всего, имеют многофакторную природу и могут определяться различиями в анатомическом строении суставов у мужчин и женщин, предшествующей травмой, генетическими факторами, гормональным статусом.

Генетические факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [7]. Ряд исследований указывают на различия в ассоциациях отдельных полиморфных генетических маркеров с ОА коленного сустава у мужчин и женщин [8–10]. В результате полногеномных исследований (GWAS) выявлено более 120 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с развитием ОА различных локализаций ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) [7], среди которых более 80 SNP установлены для ОА коленного сустава. Стоит отметить, что молекулярно-генетические исследования ОА коленного сустава на основе GWAS активно проводятся различными научными коллективами, при этом полученные данные в этих исследованиях неоднозначны, нередко противоречивы и имеют низкую воспроизводимость в других популяциях мира.

Цель нашего исследования – анализ вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов в развитие ОА коленного сустава у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы

Для исследования была сформирована выборка из 410 лиц мужского пола, среди которых 208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контрольной группы. Выборка формировалась на базе травматологических отделений № 1 и № 2 ОГБУЗ «Городская больница № 2» в период с 2016 по 2018 гг. в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения в группу больных: 1) русская национальность, территория рождения и проживания – Центральное Черноземье РФ; 2) возраст от 40 лет; 3) диагностированный первичный ОА коленного сустава 2–4 стадий; 4) наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 баллов; 5) наличие добровольного информированного согласия на исследование. В группу контроля включались лица, у которых отсутствовала какая-либо патология опорно-двигательной системы.

Критерии исключения из исследуемых групп: 1) не русская национальность, проживание и/или рождение вне Центрально-Черноземного региона России; 2) наличие тяжелых форм артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, почечно-печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, травм суставов в анамнезе, воспалительных заболеваний суставов, врожденных пороков развития опорно-двигательной системы; 3) отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации.

Диагноз заболевания был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеоартроза [11]. Рентгенологическую

оценку стадий гонартроза проводили по классификатору J. Kellgren – J. Lawrence. Так 75 пациентов (36,1%) имели ОА коленного сустава 2-й стадии, 93 больных (44,7%) – 3-ю стадию заболевания, у 40 пациентов (19,2%) диагностирована 4 рентгенологическая стадия гонартроза.

У всех мужчин был проведен забор периферической венозной крови, из которой фенол-хлороформным методом выделена ДНК. Молекулярно-генетическое исследование 10 полиморфных локусов генов-кандидатов (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием TagMan зондов на амплификаторе CFX96 (BioRad, США).

В исследование были включены полиморфные генетические маркеры, которые удовлетворяли следующим критериям: 1) наличие ассоциации с ОА согласно ранее проведенным GWAS в европейских популяциях (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=osteoarthritis>); 2) значимый регуляторный потенциал по данным онлайн ресурса HaploReg (v.4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>); 3) частота минорного аллеля изучаемого полиморфизма не менее 5%.

Для описания количественных признаков применяли среднее значение (X) и стандартное отклонение (SD). Распределение анализируемых количественных показателей (возраст, рост, ИМТ) не соответствовало закону нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому для их сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Для исследования ассоциаций изучаемых SNP с риском развития ОА коленного сустава у мужчин применяли логистический регрессионный анализ в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной и доминантной) в пакете PLINK с учетом ковариат: возраста и ИМТ [12]. Оценку характера ассоциаций проводили с помощью отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI OR). Межгенные взаимодействия полиморфизмов, связанные с заболеванием, исследовались методом MB-MDR. Пороговым уровнем статистической значимости считали $p = 0,05$.

Для всех локусов в изучаемых группах больных и контроля нами проведена оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому согласно закономерности Харди – Вайнберга (HWE), статистически значимым соответствие считали при $p_{HWE} \leq 0,05$. Для исследования ассоциаций изучаемых SNP с риском развития ОА коленного сустава у мужчин применяли логистический регрессионный анализ в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной и доминантной) в программе PLINK с учетом ковариат – возраст, ИМТ. С помощью отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI) проводили оценку характера ассоциаций изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов с развитием ОА коленного сустава с коррекцией на множественные сравнения (применяли адаптивный пермутационный тест). Статистически значимыми считали ассоциации при $p_{perm} \leq 0,05$.

С помощью метода MB-MDR нами изучены интерлокусные взаимодействия изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированные с развитием гонартроза (тестировались двух-, трех- и четырехлокусных модели с учетом ковариат) [13]. Рассматривались наиболее значимые модели ген-генных взаимодействий с

максимальными статистиками Вальда (WL). Выполняли коррекцию на множественные сравнения стандартными пермутационными процедурами (1000 пермутаций).

Выполнена кросс-валидация значимых моделей, ассоциированных с развитием ОА коленного сустава. Для этого использовалась модификация MDR – метод Generalized MDR (GMDR) (<http://www.ssg.uab.edu/gmdr>), реализованный в программном обеспечении GMDR (software Beta 0.9) (<http://sourceforge.net/projects/gmdr>). Проводился расчет показателей согласованности (CVC), точности предсказания (Testing Balanced Accuracy), чувствительности (S_e) и специфичности (S_p) моделей с учетом коррекции на ковариаты. Коррекцию на множественные сравнения проводили с помощью пермутационного теста в Perl script (“perl GMDR_permutatin.pl”) программного обеспечения GMDR (software Beta 0.9). Выполнялось 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает уровень статистической значимости валидированной модели не менее $p_{perm} < 0,01$. Пермутационный тест проводили с учетом ковариат.

С применением современных биоинформатических ресурсов HaploReg v4.1 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и GTExportal (<https://gtexportal.org/home/>) для полиморфных генетических маркеров, показавших значимые ассоциации с развитием гонартроза, проводилась оценка функциональных эффектов в организме: изучался регуляторный потенциал, связь с уровнем экспрессии и альтернативным сплайсингом генов (eQTL/sQTL-эффекты).

Результаты

Основные характеристики изучаемых групп пациентов и контроля представлены в таблице 1. Данные группы были сопоставимы по возрасту, росту ($p > 0,05$). Однако группа больных мужчин статистически значимо имела более высокий средний ИМТ (в 1,14 раза) по сравнению с популяционным контролем ($p < 0,001$).

Таблица 1. Характеристики групп больных и контроля, X (SD)

Table 1. Characteristics of groups of patients and controls, X (SD)

Показатели	Больные, n = 208	Контрольная группа, n = 202	p
Возраст, лет	51,78(5,86)	53,10(6,64)	0,08
Рост, см	175,25(6,59)	174,89(6,33)	0,45
ИМТ, кг/м ²	29,33(4,36)	25,62(3,37)	< 0,001

Примечание: X – среднее значение, SD – стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела, p – уровень статистической значимости.

Таблица 2. Данные о распределении генотипов и аллелей в изучаемых группах

Table 2. Data on the distribution of genotypes and alleles in the studied groups

SNP	Ген	Минорный аллель	Частый аллель	Частота минорного аллеля	Число изученных хромосом	Распределение генотипов*	H _o	H _e	P _{HWE}
Больные ОА коленного сустава									
rs2820436	LYPLAL1	A	C	0,293	416	17/88/103	0,423	0,415	0,868
rs2820443	LYPLAL1	C	T	0,255	416	14/78/116	0,375	0,380	0,856
rs3771501	TGFA	A	G	0,440	414	39/104/64	0,502	0,493	0,888
rs11177	GNL3	A	G	0,466	416	48/98/62	0,471	0,498	0,486
rs6976	GLT8D1	T	C	0,478	406	48/98/57	0,483	0,499	0,673
rs1060105	SBNO1	T	C	0,197	416	6/70/132	0,337	0,317	0,510
rs56116847	SBNO1	A	G	0,341	416	26/90/92	0,433	0,450	0,643

При изучении распределения генотипов рассматриваемых полиморфных маркеров (rs2820436 и rs2820443 LYPLAL1, rs3771501 TGFA, rs11177 GNL3, rs6976 GLT8D1, rs1060105 SBNO1, rs56116847 SBNO1, rs6499244 NFAT5, rs34195470 WWP2, rs143384 GDF5) установлено, что практически для всех локусов как в группе больных, так и в контроле, эмпирическое распределение генотипов соответствовало теоретически ожидаемому в рамках равновесия HWE ($p > 0,05$) (табл. 2). Исключением стал полиморфный локус rs3771501 гена TGFA, для которого в группе контроля установлено отклонение от закономерности Харди–Вайнберга за счет уменьшения наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой ($H_o = 0,411$, $H_e = 0,488$, $P_{HWE} = 0,030$). Однако с учетом коррекции на множественные сравнения эти различия были не значимы (вводилась поправка Бонферрони на множественные сравнения, которую находили путем деления исходного уровня значимости p_{HWE} на число исследованных локусов $n = 10$; с учетом вышесказанного различия считались значимыми, если $p_{HWE-bonf} < 0,005$).

При проведении логистического анализа (тестировались четыре генетические модели – аллельная, аддитивная, доминантная, рецессивная) статистически значимых связей с развитием гонартроза у мужчин выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Далее с использованием метода MB-MDR были установлены 4 модели интерлокусных взаимодействий SNP генов-кандидатов, ассоциированные с ОА коленного сустава у мужчин на двух уровнях: две – трехлокусные ($p_{perm} \leq 0,024$) и две – четырехлокусные ($p_{perm} < 0,001$) (табл. 4). Девять из десяти изучаемых полиморфных локусов (за исключением rs6976 гена GLT8D1) оказались вовлечены в формирование всех четырех моделей. Полиморфный локус rs3771901 гена TGFA входит в три модели из четырех. Для четырехлокусной модели rs34195470 WWP2 × rs1060105 SBNO1 × rs3771501 TGFA × rs2820443 LYPLAL1 зафиксированы наибольшие статистики Вальда (WL = 28,05).

На следующем этапе работы нами выполнена кросс-валидация значимых моделей, ассоциированных с развитием ОА коленного сустава (табл. 5). Показатели кросс-валидации у всех этих моделей составляют 100% (CVC=10/10, $p_{perm} < 0,01$), точность моделей (Test. Val. Acc.) – 52,97–55,57%, чувствительность (S_e) и специфичность (S_p) наиболее лучших моделей достигает 69,23% и 74,75% соответственно.

Ассоциации отдельных комбинаций генотипов с развитием ОА коленного сустава в рамках 4 значимых моделей SNP × SNP взаимодействий представлены таблице 6.

Окончание табл. 2
End of table 2

SNP	Ген	Минорный аллель	Частый аллель	Частота минорного аллеля	Число изученных хромосом	Распределение генотипов*	H _o	H _e	P _{HWE}
rs6499244	NFAT5	A	T	0,459	414	44/102/61	0,493	0,497	0,890
rs34195470	WWP2	A	G	0,461	414	44/103/60	0,498	0,497	1,000
rs143384	GDF5	G	A	0,466	416	47/100/61	0,481	0,498	0,676
Контрольная группа									
rs2820436	LYPLAL1	A	C	0,282	404	18/78/106	0,386	0,405	0,491
rs2820443	LYPLAL1	C	T	0,235	400	16/62/122	0,310	0,360	0,051
rs3771501	TGFA	A	G	0,423	404	44/83/75	0,411	0,488	0,030
rs11177	GNL3	A	G	0,458	404	45/95/62	0,470	0,497	0,479
rs6976	GLT8D1	T	C	0,462	396	45/93/60	0,470	0,497	0,475
rs1060105	SBNO1	T	C	0,188	404	8/60/134	0,297	0,306	0,649
rs56116847	SBNO1	A	G	0,376	402	31/89/81	0,443	0,469	0,453
rs6499244	NFAT5	A	T	0,433	404	39/97/66	0,480	0,491	0,775
rs34195470	WWP2	A	G	0,468	404	43/103/56	0,510	0,498	0,779
rs143384	GDF5	G	A	0,428	404	33/107/62	0,530	0,490	0,314

Примечание: * – число гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю, SNP – однонуклеотидный полиморфизм, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости критерия χ² Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди – Вайнберга.

Таблица 3. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 3. Associations of polymorphic loci of candidate genes with the development of knee osteoarthritis in men

SNP	Ген	Редкий аллель	n	Аллельная модель				Аддитивная модель			Доминантная модель			Рецессивная модель					
				OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
					L95	U95			L95	U95			L95	U95			L95	U95	
rs2820436	LYPLAL1	A	410	1,06	0,78	1,43	0,726	1,10	0,76	1,60	0,605	1,22	0,76	1,96	0,422	0,90	0,38	2,11	0,803
rs2820443	LYPLAL1	C	408	1,01	0,81	1,53	0,511	1,04	0,71	1,52	0,829	1,09	0,67	1,78	0,722	0,93	0,38	2,32	0,885
rs3771501	TGFA	A	409	1,07	0,81	1,41	0,637	1,00	0,72	1,39	0,994	1,17	0,70	1,93	0,555	0,82	0,45	1,47	0,504
rs11177	GNL3	A	410	1,03	0,79	1,36	0,809	0,97	0,70	1,34	0,847	0,93	0,56	1,55	0,784	0,99	0,56	1,77	0,976
rs6976	GLT8D1	T	401	1,07	0,81	1,41	0,656	1,03	0,74	1,44	0,869	0,99	0,59	1,69	0,984	1,10	0,61	1,97	0,757
rs1060105	SBNO1	T	410	1,06	0,75	1,05	0,744	1,14	0,74	1,75	0,551	1,20	0,72	1,98	0,483	0,99	0,28	3,58	0,992
rs56116847	SBNO1	A	409	0,86	0,65	1,15	0,307	0,82	0,58	1,17	0,274	0,79	0,48	1,28	0,332	0,75	0,36	1,54	0,428
rs6499244	NFAT5	A	409	1,11	0,84	1,46	0,459	1,25	0,89	1,76	0,195	1,28	0,76	2,15	0,355	1,44	0,80	2,61	0,224
rs34195470	WWP2	A	409	0,97	0,74	1,28	0,853	1,16	0,82	1,63	0,413	1,21	0,71	2,06	0,490	1,21	0,67	2,20	0,524
rs143384	GDF5	G	410	1,17	0,89	1,54	0,272	1,09	0,78	1,54	0,606	1,04	0,62	1,74	0,883	1,26	0,69	2,30	0,455

Примечание: Результаты получены с учетом коррекции на ковариаты. SNP – однонуклеотидный полиморфизм, n – численность выборки, OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал, P – уровень статистической значимости.

Таблица 4. Значимые модели интерлокусных взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 4. The significant models of interlocus interactions of candidate genes associated with the development of knee osteoarthritis in men

N	Модели SNP × SNP взаимодействий	NH	beta H	WH	NL	beta L	WL	p _{perm}
Трехлокусные модели (p < 7,2×10 ⁻⁰⁵)								
1	rs143384 GDF5 × rs3771501 TGFA × rs2820436 LYPLAL1	4	1,498	18,22	2	-0,994	10,63	0,006
2	rs6499244 NFAT5 × rs56116847 SBNO1 × rs11177 GNL3	2	1,262	10,78	2	-1,577	15,77	0,024
Четырехлокусные модели (p < 1,2×10 ⁻⁰⁷)								
1	rs34195470 WWP2 × rs1060105 SBNO1 × rs3771501 TGFA × rs2820443 LYPLAL1	1	2,472	5,44	5	-1,490	28,05	< 0,001
2	rs6499244 NFAT5 × rs34195470 WWP2 × rs3771501 TGFA × rs2820443 LYPLAL1	2	1,258	9,58	5	-1,477	26,25	< 0,001

Примечание: Результаты получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты, NH – количество значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития ОА коленного сустава, beta H – коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов, WH – статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов, NL – число значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с низким риском развития заболевания, beta L – коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов, WL – статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов, p_{perm} – уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

Наиболее значимые ассоциации с развитием ОА коленного сустава имеют комбинации генотипов: rs6499244TT NFAT5 × rs56116847 AG SBNO1 × rs11177 AG GNL3 (beta = -1,76, p = 0,0005), rs143384 AG GDF5 × rs3771501 GG TGFA × rs2820436 CC LYPLAL1

(beta = -0,98, p = 0,011), rs34195470 AG WWP2 × rs1060105 CT SBNO1 × rs3771501 AG TGFA × rs2820443 CT LYPLAL1 (beta = -1,68, p = 0,012). Стоит отметить, что данные комбинации генотипов определяют низкий риск развития заболевания.

Таблица 5. Показатели кросс-валидации значимых моделей SNP x SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 5. Cross-validation rates of significant models of SNP x SNP interactions associated with the development of knee osteoarthritis in men

N	Модели SNP x SNP взаимодействий	OR (95%CI)	Test. Bal. Acc.	S _e	S _p	CVC
Трехлокусные модели						
1	rs143384 <i>GDF5</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820436 <i>LYPLAL1</i>	2,72 (1,81–4,09)	52,97	52,88	70,79	10/10
2	rs6499244 <i>NFAT5</i> × rs56116847 <i>SBNO1</i> × rs11177 <i>GNL3</i>	2,93 (1,95–4,39)	55,16	58,17	67,82	10/10
Четырехлокусные модели						
1	rs34195470 <i>WWP2</i> × rs1060105 <i>SBNO1</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820443 <i>LYPLAL1</i>	4,37 (2,87–6,56)	55,57	69,23	65,84	10/10
2	rs6499244 <i>NFAT5</i> × rs34195470 <i>WWP2</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820443 <i>LYPLAL1</i>	4,55 (2,98–6,93)	55,15	60,58	74,75	10/10

Примечание: Результаты получены методом GMDR с учетом коррекции на ковариаты, OR (95%CI) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, *p* – уровень значимости модели, Test. Bal. Acc. – точность предсказания модели, S_e – чувствительность модели, S_p – специфичность модели, CVC – воспроизводимость моделей (составила 100%).

Таблица 6. Ассоциации комбинаций генотипов с остеоартрозом коленного сустава

Table 6. Associations of genotype combinations with knee osteoarthritis

N Модели	N комби- нации	Комбинации генотипов	Количество индивидов с данной комбинацией		<i>beta</i>	<i>P</i>	Риск
			Больные, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)			
Трехлокусные модели							
1	1	AG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436	11(5,29)	26(12,87)	-0,98	0,011	L
	2	GG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436	10(4,81)	3(1,49)	1,41	0,037	H
	3	AA rs143384 × AG rs3771501 × AC rs2820436	16(7,69)	5(2,48)	1,25	0,019	H
2	4	TT rs6499244 × GG rs56116847 × AG rs11177	18(8,65)	6(2,97)	1,19	0,014	H
	5	TT rs6499244 × AG rs56116847 × AG rs11177	5(2,40)	23(11,39)	-1,76	0,0005	L
	6	AA rs6499244 × AG rs56116847 × AG rs11177	12(5,77)	4(1,98)	1,22	0,040	H
Четырехлокусные модели							
1	1	AA rs34195470 × CC rs1060105 × GG rs3771501 × TT rs2820443	2(0,96)	14(6,93)	-1,88	0,015	L
	2	GG rs34195470 × CC rs1060105 × AA rs3771501 × CC rs2820443	1(0,48)	6(2,97)	-2,43	0,025	L
	3	AG rs34195470 × CC rs1060105 × GG rs3771501 × TT rs2820443	1(0,48)	10(4,95)	-2,47	0,020	H
	4	AG rs34195470 × CT rs1060105 × AG rs3771501 × CT rs2820443	3(1,44)	11(5,45)	-1,68	0,012	L
2	5	AA rs6499244 × AG rs34195470 × GG rs3771501 × TT rs2820443	1(0,48)	11(5,45)	-2,26	0,033	L
	6	AT rs6499244 × GG rs34195470 × GG rs3771501 × TT rs2820443	3(1,44)	14(6,93)	-1,51	0,022	L
	7	AT rs6499244 × AG rs34195470 × GG rs3771501 × CT rs2820443	12(5,76)	2(0,99)	1,86	0,017	H
	8	AT rs6499244 × AG rs34195470 × AG rs3771501 × CT rs2820443	9(4,33)	16(7,92)	-0,95	0,032	L

Примечание: Результаты получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты, *beta* – коэффициент логистической регрессии для сочетаний генотипов, *p* – уровень значимости, H – высокий риск, L – низкий риск.

Обсуждение

В нашей работе выявлено, что девять из десяти полиморфных генетических маркеров (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs1060105 *SBNO1*, rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) связаны с развитием ОА коленного сустава у мужского населения Центрального Черноземья России в рамках четырех моделей SNP × SNP взаимодействий. Наиболее выраженное значение в развитии ОА коленного сустава среди изученных полиморфных маркеров имеет локус rs3771501 гена *TGFA* (входит в три модели из четырех). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфных локусов в развитии заболевания у мужчин, как в ранее проведенных GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=osteoarthritis>), нами не выявлены, что, возможно, связано, во-первых, с этно-территориальными особенностями изучаемой популяции, во-вторых, с малочисленностью изучаемой выборки (рассматриваемые полиморфные генетические маркеры в GWAS выявлены на выборках из нескольких десятков-сотен тысяч человек).

Связь полиморфного генетического маркера rs3771501 гена *TGFA* с развитием ОА была выявлена в

четырёх GWAS [14–17]. В полногеномном исследовании E. Zengini и соавт. (2018) установлено, что аллельный вариант G rs3771501 является протективным в развитии ОА у европейцев (*OR* = 0,94, *p* = 1,66 × 10⁻⁰⁸) [14]. Аналогичные данные описаны в исследовании I. Tachmazidou и соавт. (2019), в котором также показано протективное значение данного аллеля в развитии ОА (*OR* = 0,96, *p* = 4,27 × 10⁻¹⁶) [16]. В работе U. Styrkarsdottir и соавт. (2019) установлено, что аллель G rs3771501 является протективным для ОА тазобедренного сустава у европеоидов (*OR* = 0,93, *p* = 1,7 × 10⁻⁰⁸) [15]. В самом крупном на сегодняшний день полногеномном исследовании ОА С.Г. Воег и соавт. (2021), включающем более 800 тыс. больных ОА, выявлена связь противоположного аллеля А rs3771501 гена *TGFA* с развитием ОА на смешанных выборках европейцев и азиатов, причем данный аллель являлся рискованным для ОА (*OR* = 1,04, *p* = 4,05 × 10⁻¹⁵) [17].

Стоит отметить, что полиморфный локус rs3771501 гена *TGFA* обладает выраженными функциональными эффектами в организме. Согласно онлайн ресурсам HaploReg v4.1 и GTExportal полиморфный локус rs3771501 гена *TGFA* и 24 SNP, сильно сцепленные с ним (*r*² ≥ 0,8, *D'* ≥ 0,8), являются функционально значимыми, т.е. обладают значительным регуляторным потенциалом,

связаны с уровнем экспрессии (eQTL) генов в различных тканях и органах, в том числе вовлеченных в патогенез ОА. Данный локус находится в интронном участке гена *TGFA*, в эволюционно-консервативном регионе; в области ДНК, связанной с гистоновыми белками, маркирующими энхансеры в культивированных клетках хондроцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (Epigenome ID: E049, Mnemonic: STRM.CHON.MRW.DR.MSC), гипокампе (Epigenome ID: E071, Mnemonic: BRN.HIPP.MID), черной субстанции (Epigenome ID: E074, Mnemonic: BRN.SUB.NIG), височной доле (Epigenome ID: E072, Mnemonic: BRN.INF.TMP), коре (Epigenome ID: E073, BRN.DL.PRF.RNTL.CRTX); регионе ДНК, связанной с гистоновыми белками (H3K9ac), маркирующими активные промоторные участки в клетках переднего мозга (Epigenome ID: E068, Mnemonic BRN.ANT.CAUD).

Используя данные GTEx portal, *in silico* нами установлено, что rs3771501 и все 24 сцепленные с ним SNP связаны с уровнем экспрессии гена *TGFA* в большеберцовых нервах, различных отделах мозга (кора, базальные ганглии, мозжечок, гипоталамус), причем аллель G rs3771501 определяет высокий уровень экспрессии гена трансформирующего фактора роста альфа в этих тканях ($\beta > 0$).

Материалы генетической базы данных GeneCards (<https://www.genecards.org/>) свидетельствуют о том, что ген трансформирующего фактора роста альфа (Transforming Growth Factor Alpha) кодирует фактор роста (ФР), который является лигандом для рецептора эпидермального ФР, активирующего сигнальный путь для пролиферации, дифференцировки и развития клеток. *TGFA* снижает анаболические и способствует катаболическим процессам в суставном хряще [18], может приводить к деградации хрящевой ткани за счет активации сигнальных путей Rho/ROCK и MEK/ERK. Уровни *TGFA* в синовиальной жидкости положительно коррелируют с болью при ОА коленного сустава [19].

В работе G. Cui и соавт. (2020) установлено, что уровень *TGFA* в периферической крови у пациентов с ОА коленного сустава выше, чем в контрольной группе ($p = 8,15 \times 10^{-13}$) [20]. В исследовании S.E. Usmani и соавт. (2012) при ингибировании *TGFA* у мышей отмечалась задержка развития кости, в частности превращение гипертрофированного хряща в истинную кость [21]. Сохранение гипертрофической зоны пластинки роста, по-видимому, связано со снижением экспрессии MMP13 и RANKL в гипертрофированных хондроцитах.

Следует отметить, что полученные нами *in silico* с использованием онлайн базы GTEx portal данные о связи аллеля G rs3771501 с более высокой продукцией гена *TGFA* в некоторых органах и тканях не согласуются с имеющимися к настоящему времени литературными данными, с одной стороны, о протективной роли аллеля G rs3771501 в развитии ОА (результаты ранее проведенных GWAS [14–17]), с другой стороны, с «негативными» эффектами *TGFA* при развитии ОА коленного сустава (уровень *TGFA* повышен в очаге поражения у пациентов с данным заболеванием [18, 22]).

Среди возможных причин таких «несстыковок» могут быть следующие. Во-первых, то, что среди тканей, для которых показаны *in silico* эффекты (ткани мозга, большеберцовые нервы, семенники), отсутствуют те, которые

вовлечены в этиопатогенез ОА. А согласно современным представлениям именно высокие концентрации *TGFA* в тканях сустава (но не в других различных органах организма!) являются неблагоприятными для развития заболевания, так как приводят к деградации хряща, задержке развития кости [18, 21].

Во-вторых, повышенная экспрессия гена *TGFA* в органах центральной и периферической нервной системы (кора, гипоталамус, базальные ганглии, большеберцовые нервы), связанная с аллелем G rs3771501 и выявленная нами *in silico*, может иметь место, но дальнейшие патогенетические пути реализации фенотипических эффектов при ОА этого «феномена», на настоящий момент времени не понятны и нуждаются в дальнейших исследованиях. При этом в настоящее время не вызывает сомнений факт вовлеченности нервной системы в патофизиологию ОА коленного сустава и в том числе в процессы ремоделирования кости, формирования болевого синдрома и др. [23–25].

В-третьих, очевидна необходимость экспериментальных подтверждений функциональных эффектов полиморфизмов генов-кандидатов (и в том числе rs3771501), значимых для ОА, и в первую очередь в органе мишени – коленном суставе. В-четвертых, полученные нами данные об ассоциациях отдельных комбинаций генотипов с ОА коленного сустава в рамках моделей межгенных взаимодействий также не однозначны по данному локусу: так генотипы GG и AG rs3771501 гена *TGFA* входит в состав комбинаций генотипов как с высоким риском развития заболевания (AA rs143384 × AG rs3771501 × AC rs2820436; GG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436 и др.), так и низким (AG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436; AG rs34195470 × CT rs1060105 × AG rs3771501 × CT rs2820443 и др.). Неоднозначность этих данных, по-видимому, связана с более сложными механизмами межгенных и гено-средовых взаимодействий, нежели просто с эффектами отдельных аллелей в этих межгенных взаимодействиях.

Данное исследование являлось пилотным, результаты получены на ограниченной по численности выборке из 410 мужчин (208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контроля). Наличие данного ограничения в нашем исследовании, по-видимому, и не позволило выявить главные эффекты изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов в развитии заболевания у мужчин, а только в составе межгенных взаимодействий. Поэтому полученные данные можно считать предварительными, требующими дополнительного подтверждения на более многочисленных выборках как в исследуемой популяции Центрального Черноземья России, так и в других популяциях.

Заключение

Интерлокусные взаимодействия девяти полиморфизмов генов-кандидатов связаны с развитием ОА коленного сустава у мужского населения Центрального Черноземья России. Среди изученных локусов наиболее выраженное значение в развитии заболевания имеет rs3771501 гена *TGFA* (входит в три из четырех значимых моделей SNP×SNP взаимодействий). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфизмов в развитии ОА коленного сустава у мужчин не выявлены.

Литература/ References

1. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., Macovei L.A., Tamba B.I., Rezuş C. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to-bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2697. DOI: 10.3390/ijms22052697.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Smith E., Hill C., Bettampadi D., Mansournia M.A. et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
3. Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med. Clin. North. Am.* 2020;104(2):293–311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
4. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* 2013;105:185–199. DOI: 10.1093/bmb/lds038.
5. Maradit Kremers H., Larson D.R., Crowson C.S., Kremers W.K., Washington R.E., Steiner C.A. et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015;97(17):1386–1397. DOI: 10.2106/JBJS.N.01141.
6. Santaguida P.L., Hawker G.A., Hudak P.L., Glazier R., Mahomed N.N., Kreder H.J. et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can. J. Surg.* 2008;51(6):428–436. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592576/> (19.08.2024).
7. Aubourg G., Rice S.J., Bruce-Wootton P., Loughlin J. Genetics of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(5):636–649. DOI: 10.1016/j.joca.2021.03.002.
8. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K., Surdulescu G.L., Doherty M. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):137–146. DOI: 10.1002/art.22301.
9. García-Ibarbia C., Pérez-Castrillón J.L., Ortiz F., Velasco J., Zarrabeitia M.T., Sumillera M. et al. Wnt-related genes and large-joint osteoarthritis: association study and replication. *Rheumatol. Int.* 2013;33(11):2875–2880. DOI: 10.1007/s00296-013-2821-1.
10. Moghimi N., Nasseri S., Ghafouri F., Jalili A. Frequency of Growth Differentiation Factor 5 rs143383 and asporin D-repeat polymorphisms in patients with hand and knee osteoarthritis in Kurdistan province, Iran. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021;24(5):694–700. DOI: 10.1111/1756-185X.14097.
11. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал.* 2019;4:2–6.
12. Алексеева Л.И. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *Russian Medical Journal.* 2019;4:2–6. (In Russ.).
13. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(1):5–21.
14. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(1):5–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1.
15. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4–21.
16. Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.
17. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L. et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat. Genet.* 2018;50(4):549–558. DOI: 10.1038/s41588-018-0079-y.
18. Styrkarsdottir U., Stefansson O.A., Gunnarsdottir K., Thorleifsson G., Lund S.H., Stefansdottir L. et al. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2054. DOI: 10.1038/s41467-019-09860-0.
19. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Esparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J. et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat. Genet.* 2019;51(2):230–236. DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1.
20. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell.* 2021;184(18):4784–4818. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038.
21. Appleton C.T., Usmani S.E., Bernier S.M., Aigner T., Beier F. Transforming growth factor alpha suppression of articular chondrocyte phenotype and Sox9 expression in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3693–3705. DOI: 10.1002/art.22968.
22. Orita S., Koshi T., Mitsuka T., Miyagi M., Inoue G., Arai G. et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:144. DOI: 10.1186/1471-2474-12-144.
23. Cui G., Liu D., Wei R., Wu J., Liu R., Wang K. Association of rs2862851 in TGFA gene with peripheral TGFA levels and the severity of knee osteoarthritis in the Han Chinese Population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020;24(12):771–776. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0119.
24. Usmani S.E., Pest M.A., Kim G., Ohora S.N., Qin L., Beier F. Transforming growth factor alpha controls the transition from hypertrophic cartilage to bone during endochondral bone growth. *Bone.* 2012;51(1):131–141. DOI: 10.1016/j.bone.2012.04.012.
25. Appleton C.T., Usmani S.E., Pest M.A., Pitelka V., Mort J.S., Beier F. Reduction in disease progression by inhibition of transforming growth factor α -CCL2 signaling in experimental posttraumatic osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2691–2701. DOI: 10.1002/art.39255.
26. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. *Российский медицинский журнал.* 2016;7:464–468.
27. Piliipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Russian Medical Journal.* 2016;7:464–468. (In Russ.).
28. Лычкова А.Э., Широкова Л.Ю., Крюкова Е.В. Нейроэндокринная регуляция костного метаболизма при остеоартрозе крупных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2015;3:108–115.
29. Lychkova A.E., Shirokova L.Yu., Kryukova E.V. Neuroendocrinal regulation of bone metabolism in osteoarthritis of large joints (review). *Traumatology and Orthopedics in Russia.* 2015;21(3):108–115. (In Russ.). URL: <https://journal.rniito.org/jour/article/view/151/149> (19.08.2024).
30. Филимонова О.Г. Нейропатический компонент боли у больных остеоартритом. *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):113–119.
31. Filimonova O.G. Neuropathic component of pain in patients with osteoarthritis. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2022;6(3):113–119. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

Информация о вкладе авторов

Новаков В.Б. – литературный обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Новакова О.Н. – сбор и обработка материала, литературный обзор публикаций по теме статьи и написание текста рукописи, этапное и заключительное редактирование рукописи.

Чурносов М.И. – разработка дизайна исследования, статистическая обработка полученного материала, анализ полученных результатов.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Novakov V.B. – literary review of publications on the topic of the article, editing.

Novakova O.N. – collection and processing of material, literary review of publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript, stage and final editing of the manuscript.

Churnosov M.I. – development of the study design, statistical processing of the obtained material, analysis of the results.

All authors significantly contributed to preparing the article and approved the final version of the manuscript for publication.

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

Сведения об авторах

Новаков Виталий Борисович, врач травматолог-ортопед, ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»; аспирант, медицинский институт, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

E-mail: v.novakov@bk.ru.

Новакова Ольга Николаевна, канд. биол. наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

E-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Чурносов Михаил Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, медицинский институт, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

 **Новакова Ольга Николаевна**, e-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Поступила 02.12.2022;
рецензия получена 21.03.2023;
принята к публикации 04.04.2023.

Information about the authors

Vitaly B. Novakov, Graduate Student, Belgorod National Research University; Orthopaedic Surgeon, City Hospital No 2 of Belgorod, <http://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

E-mail: v.novakov@bk.ru.

Olga N. Novakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

E-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

 **Olga N. Novakova**, e-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Received 02.12.2022;
review received 21.03.2023;
accepted for publication 04.04.2023.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95>
УДК 616.379-008.64-06:577.151.4

Цистатин С: взаимосвязь с некоторыми маркерами иммунитета, воспаления и его роль в прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Саклакова, Е.В. Фефелова, М.В. Максименя, П.П. Терешков,
Т.М. Караваяева, А.А. Переломова

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения (ЧГМА),
672000, Российской Федерации, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель: изучить корреляции между уровнем цистатина С (Cys-C) и величинами маркеров иммунитета, воспаления, а также клиническими проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Сформированы 3 группы пациентов с СД 2-го типа и разными стадиями ДР (по 21 человеку в каждой): I группа – непролиферативная стадия ДР (НПДР), II – препролиферативная (ППДР), III – пролиферативная (ПДР). Группу сравнения составили больные СД 2-го типа без сосудистых осложнений. Клиническое исследование включало: визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование (УЗИ) сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию. В сыворотке крови определяли содержание Cys-C, растворимых форм молекул В7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Галактина-9, белков sICAM-1, SAA, NGAL, а также ферментов (МРО, MMP-2, MMP-9) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (мультиплексный анализ).

Результаты. По мере прогрессирования ДР уровень Cys-C нарастает относительно группы сравнения: при НПДР – на 94,1% ($p < 0,001$), при ППДР – на 293,6% ($p < 0,001$). При ПДР концентрация Cys-C увеличивается как относительно пациентов группы сравнения, так и лиц с НПДР, ППДР. При ДР в сыворотке крови возрастает количество PD-1, PD-1L, NGAL, ICAM-1, MMP-9, МПО. С усугублением степени тяжести ДР увеличивается уровень ICAM-1, МПО и MMP-9. Установлены прямые корреляционные связи между значениями Cys-C, с одной стороны, и ряда изучаемых показателей, с другой.

Выводы. При СД 2-го типа и ДР в сыворотке крови увеличивается количество Cys-C относительно пациентов с СД без микроангиопатии. В группах с усугублением степени тяжести офтальмопатии регистрируется рост концентрации Cys-C со статистически значимой разницей между группами. В группах с ДР с усугублением степени тяжести повышается уровень ICAM-1, MMP-9, МПО. Установлены умеренные прямые корреляционные связи между количеством Cys-C и PD-1, PD-L1, с одной стороны, а также заметные корреляционные связи с величинами ICAM-1, NGAL, MMP-9, МПО, с другой. Выявлена прямая заметная корреляционная связь между уровнем Cys-C и значениями шкалы глазного дна.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; цистатин С; иммунитет; воспаление.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 127 от 25.04.2023 г.).
Для цитирования:	Саклакова О.А., Фефелова Е.В., Максименя М.В., Терешков П.П., Караваяева Т.М., Переломова А.А. Цистатин С: взаимосвязь с некоторыми маркерами иммунитета, воспаления и его роль в прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2024;39(3):89–95. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95 .

✉ Саклакова Ольга Алексеевна, e-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Cystatin C: its correlation with some markers of immune system, inflammation, and its role in progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Olga. A. Saklakova, Elena V. Fefelova, Maria V. Maksimenya,
Pavel P. Tereshkov, Tatiana M. Karavaeva, Anna A. Perelomova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health,
39a, Gorky str., Chita, 672000, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the correlations between Cystatin C (Cys-C) level and values of the markers of immune system and inflammation, and clinical manifestations of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and Methods. 3 groups of patients with type 2 diabetes and different stages of diabetic retinopathy were formed (21 people in each). Group I – with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), Group II – with pre-proliferative diabetic retinopathy (PPDR), Group III – with proliferative diabetic retinopathy (PDR). The comparison group included patients with type 2 diabetes without vascular complications. Clinical study included: visometry, tonometry, assessing critical flicker fusion frequency, biomicroscopy of the anterior segment of the eye, ophthalmoscopy, biomicroscopy and ultrasound of the retina, crystalline lens, vitreous body, photographic recording of the fundus, optical coherence tomography. The content of Cystatin C (Cys-C), soluble forms of molecules B7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Galectin-9, proteins sICAM-1, SAA, NGAL and enzymes (MPO, MMP-2, MMP-9) was examined in the blood serum with the use of multiplex analysis.

Results. As DR progresses, the level of Cys-C increases and becomes higher than in individuals with diabetes: with NPDR higher by 94.1% ($p < 0.001$), with PPDR – higher by 293.6% ($p < 0.001$). In individuals with PDR, the concentration of Cys-C is maximum. With DR, the amount of PD-1, PD-L1, NGAL, ICAM-1, MMP-9, and MPO increases in the blood serum; as the severity of DR worsens, the levels of ICAM-1, MPO, and MMP-9 increase. Direct correlations were found between the Cys-C values, on the one hand, and the values of some studied indicators, on the other.

Conclusions. In type 2 diabetes and DR, the amount of Cys-C in the blood serum increases relative to individuals with diabetes without microangiopathy; in groups with worsening severity of ophthalmopathy, an increase in Cys-C concentration was recorded with a statistically significant difference between the groups. In groups with DR, the level of ICAM-1, MMP-9, and MPO increases with increasing severity. Moderate direct correlations were found between the amount of Cys-C on the one hand and PD-1, PD-L1, as well as the noticeable ones with the values of ICAM-1, NGAL, MMP-9, MPO on the other. A direct noticeable correlation was revealed between the level of Cys-C and the values of the fundus scale.

Keywords:	diabetes mellitus; diabetic retinopathy; Cystatin C; immune system; inflammation.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Chita State Medical Academy (protocol No. 127 from 25.04.2023).
For citation:	Saklakova O.A., Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M., Perelomova A.A. Cystatin C. Its correlation with some markers of immune system and inflammation, and its role in progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):89–95. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-89-95 .

Введение

В 2019 г. сахарный диабет (СД) был выявлен почти у 463 млн человек во всем мире. Согласно оценкам экспертов, к 2030 г. это число достигнет 578 млн. Серьезным микрососудистым осложнением, возникающим при СД, является диабетическая ретинопатия (ДР), остающаяся основной причиной слепоты у взрослого населения [1, 2]. На фоне развития заболевания возникает значительное снижение социальной активности, поэтому потеря зрения пациентами воспринимается более катастрофично, чем другие хронические осложнения СД. ДР разделяют на три стадии, самой ранней из которых является непролифера-

тивная (НПДР). Без эффективного лечения НПДР может достаточно быстро перерасти в последнюю – пролиферативную стадию (ПДР). Такие факторы, как гипертония, ожирение, гиперлипидемия и гипергликемия вызывают возникновение и прогрессирование ДР [2–5]. Однако не все молекулярные механизмы развития данной микроангиопатии изучены и сведены к общепринятой концепции, а роль многих молекул остается без внимания.

Цистатин С (Cys-C) относится к важным внеклеточным эндогенным ингибиторам цистеиновых протеаз. Он представляет собой негликозилированный основной белок с низкой молекулярной массой (13кДа), который состоит из цепочки 120 аминокислот и экспрессируется практически

всеми клетками организма человека [6]. Имеются исследования, указывающие на то, что более высокие уровни Cys-C в сыворотке крови положительно коррелируют с развитием некоторых сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа при нормальной функции почек, в том числе у пациентов с ДР [5, 7]. Национальное исследование здоровья и питания (NHANES) показало, что Cys-C может быть лучшим предиктором ДР по сравнению с креатинином, что, вероятно, обусловлено участием данного белка в патогенетических механизмах развития ретинопатии, однако эти механизмы остаются не до конца понятыми [5].

Цель исследования: изучить корреляции между уровнем цистатина С (Cys-C) и величинами маркеров иммунитета, воспаления, а также клиническими проявлениями ДР у пациентов с СД 2-го типа.

Материал и методы

В ходе проведения офтальмологического обследования более 100 человек на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО ЧГМА и в офтальмологическом отделении ГУЗ ККБ г. Читы было сформировано 3 группы пациентов с СД 2-го типа и разными стадиями ДР: I группа – 21 человек с непролиферативной (НПДР) стадией заболевания, II группа – 21 пациент с препролиферативной стадией (ППДР), III группа – 21 человек с пролиферативной ДР (ПДР). Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

Поскольку проведенные нами биохимические исследования и данные научной литературы показали существенные различия между изучаемыми в этой работе показателями у здоровых лиц и пациентов с СД, в группу сравнения был включен 21 больной СД 2-го типа без сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых составил 47,3 года.

Клиническое исследование включало визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки глаза.

Выявленные нами офтальмологические изменения на глазном дне у обследуемых пациентов не отличались от уже известных.

У пациентов, страдающих СД без диабетических изменений глазного дна, максимальная корригированная острота зрения была не изменена, центральная толщина сетчатки находилась в пределах верхней границы нормы, наблюдалось снижение светочувствительности макулы.

У больных с НПДР выявлено наличие микроаневризм и микрогеморрагий, падение максимальной корригированной остроты зрения в среднем до 0,7; значительное снижение светочувствительности макулы и выход центральной толщины сетчатки за верхнюю границу нормы. У пациентов с ППДР в большинстве случаев диагностирован отек сетчатки в центре, наличие твердых и мягких экссудатов, с интравитреальными микроваскулярными аномалиями, ростом центральной толщины сетчатки до 400–500 мкм и более, значительно выраженным снижением светочувствительности макулы и максимально корригированной остроты зрения. У лиц с ПДР наблюдались

признаки неоваскуляризации сетчатки и резкое ухудшение всех офтальмологических показателей.

Для объективизации процесса нами использовалась «Шкала оценки изменений глазного дна при офтальмоскопии на модели эксайтотоксического повреждения сетчатки (баллы)» [8].

Критериями исключения из исследования явились: тяжелые осложнения диабета, HbA1c выше 12%, уровень артериального давления выше 160/100 мм рт. ст., симптоматическая артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, нарушение прозрачности сред глаза, зрелая катаракта, другие заболевания сетчатки.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 – поправки).

У всех участников забирали кровь утром натощак, в сыворотке крови определяли содержание Cys-C и уровень ряда показателей иммунитета и воспаления: растворимых форм молекул B7.2 (CD86), 4-1BB, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, PD-1, PD-L1, Галактина-9, белков sICAM-1, SAA, NGAL, а также ферментов (MPO, MMP-2, MMP-9) методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы для мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 и Human Vascular Inflammation Panel 1 (Biolegend, США). Результаты оценивали с помощью точного цитофлуориметра CytoFlex.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ Jamovi 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные количественные данные представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q1; Q3). Сравнение количественных показателей в трех независимых группах выполняли с применением критерия Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводили попарное сравнение показателя в группах с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Для определения корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ) [9].

Результаты

Биохимические исследования показали, что уровень Cys-C в сыворотке крови у пациентов с ДР был повышен по сравнению с таковым у пациентов с СД. Медианные значения количества данного белка в группе лиц с СД составили 204 (175; 240) нг/мл, а в общей группе лиц с ДР на фоне СД – 726 (426; 819) нг/мл. По мере прогрессирования ДР уровень данного белка нарастал: при НПДР его медианные значения были выше, чем в группе сравнения на 94,1% ($p < 0,001$), при ППДР – на 293,6% ($p < 0,001$) и выше, чем в I группе на 102,8% ($p < 0,001$). При пролиферативной стадии ретинопатии концентрация Cys-C была статистически значимо больше, чем в группе сравнения, и выше, чем при непролиферативной стадии и относительно II клинической группы (на 83,7%, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Уровень Cystatin C, маркеров иммунитета и воспаления в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и различными стадиями диабетической ретинопатии ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 1. Cystatin C levels, immune markers and changes in serum in patients with type 2 diabetes and various stages of diabetic retinopathy ($Me (Q_1; Q_3)$)

Показатели / Группы	Группа сравнения (СД 2-го типа), $n = 20$	НПДР I группа $n = 20$	ППДР II группа $n = 20$	ПДР III группа $n = 21$	p -value
Cystatin C, нг/мл	204 (175; 240)	396* (336; 487)	803* (777; 816) $p_1 < 0,001$	1475* (1349; 1550) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p < 0,001$
PD-1, пг/мл	14,7 (13,4; 15,1)	30,4* (25,3; 35,2)	24,0* (22,2; 28,3)	23,1* (21,8; 25,4)	$p < 0,001$
PD-L1, пг/мл	18,0 (17,5; 19,0)	24,3* (19,0; 29,2)	22,4* (20,0; 31,3)	30,9* (25,0; 50,3)	$p = 0,002$
ICAM-1, нг/мл	772 (705; 812)	987* (831; 1377)	1493* (1248; 1879) $p_1 = 0,059$	3036* (2047; 3824) $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,049$	$p < 0,001$
NGAL, нг/мл	196 (162; 247)	230 (176; 251)	274 (223; 410)	365* (321; 427) $p_2 = 0,001$	$p < 0,001$
МПО, нг/мл	239 (191; 322)	567* (519; 692)	742* (670; 763) $p_1 = 0,049$	1047* (975; 1174) $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,013$	$p < 0,001$
ММР-9, нг/мл	220 (170; 282)	249 (219; 284)	302* (301; 304) $p_1 = 0,010$	391* (343; 767) $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,002$	$p < 0,001$

Примечание: * – статистически значимые различия при попарном сравнении с III группой с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера; p -value – уровень значимости различий Cystatin C между тремя группами по критерию Краскела – Уоллиса; p_1 – уровень значимости различий между НПДР и ПДР (I и III клинические группы); p_2 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (II и III клинические группы); p_3 – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (I и II клинические группы).

Следует отметить, что по сравнению с пациентами, страдающими СД, у лиц с ДР в сыворотке крови возрастали концентрации растворимых форм коингибирующих молекул PD-1 и его рецептора PD-L1, значения белков NGAL, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1)) и концентрации ферментов: матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и миелопероксидазы (МПО) (см. табл. 1). Следует заметить, что с усугублением степени тяжести ДР увеличивался уровень ICAM-1, МПО и ММР-9.

С помощью непараметрического корреляционного анализа было установлено наличие умеренных прямых

связей между значениями Cys-C, с одной стороны, и PD-1 ($r = 0,38$; $p < 0,05$), PD-L1 ($r = 0,53$; $p = 0,001$), с другой. Прямую сильную корреляционную связь с концентрациями Cys-C демонстрировали значения ICAM-1 ($r = 0,742$; $p < 0,001$), величины NGAL ($r = 0,602$; $p < 0,001$), ММР-9 ($r = 0,734$; $p < 0,001$), МПО ($r = 0,663$; $p < 0,001$) (рис. 1).

Кроме того, цифры Cys-C указывали на сильную прямую корреляционную связь со значениями шкалы глазного дна ($r = 0,927$; $p < 0,001$).

Значения шкалы глазного дна представлены в таблице 2.

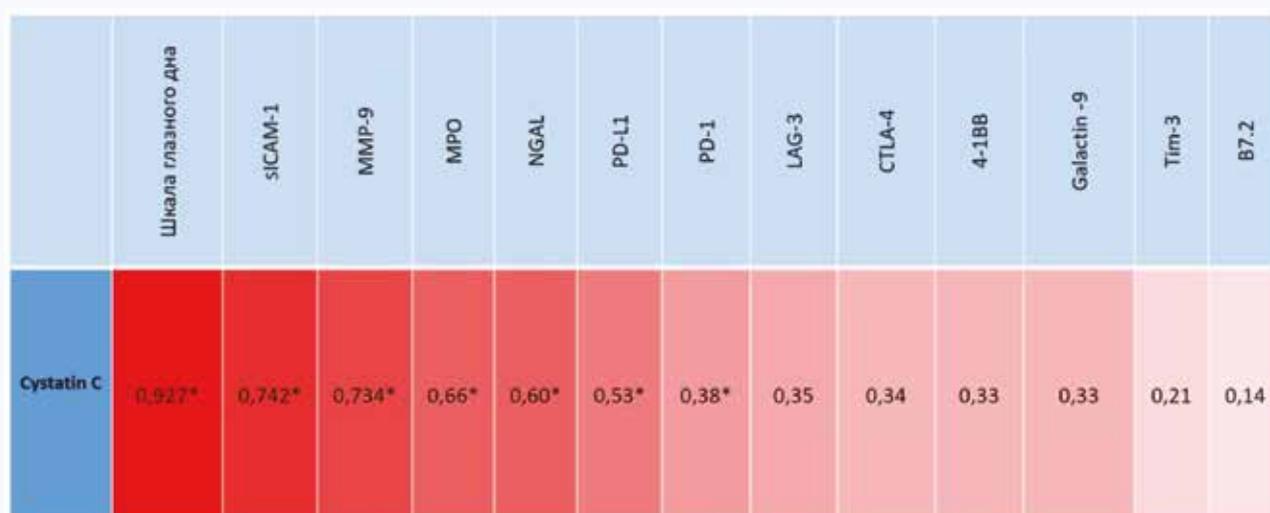


Рис. 1. Корреляции между величинами Cys-C и значениями маркеров иммунитета, воспаления: положительные корреляции показаны красным. Цифрами указаны коэффициент корреляции Спирмена. Значимые корреляции отмечены звездочкой ($p < 0,05$)

Fig. 1. Correlations between Cys-C values and values of markers of immunity and inflammation: positive correlations are shown in red. Numbers indicate Spearman's correlation coefficient. Significant correlations are denoted with a star ($p < 0,05$)

Таблица 2. Значения шкалы глазного дна у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, Me (Q₁; Q₃)**Table 2.** Fundus index values in patients with type 2 diabetes and various stages of diabetic retinopathy, Me (Q₁; Q₃)

Показатели / Группы	Группа сравнения (СД 2-го типа) n = 20	НПДР n = 20	ППДР n = 20	ПДР n = 21	p-value
Шкала глазного дна (баллы)	0 (0; 0)	3* (2; 3)	7* (7; 8) p ₁ < 0,001	9,5* (9; 10,3) p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001	p < 0,001

Примечание: * – статистически значимые различия при попарном сравнении с III группой с помощью критерия Двассона – Стила – Кричлоу Флигнера; p-value – уровень значимости различий Cystatin С между тремя группами по критерию Краскела Уоллиса; p₁ – уровень значимости различий между НПДР и ПДР (I и III клинические группы); p₂ – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (II и III клинические группы); p₃ – уровень значимости различий между ППДР и ПДР (I и II клинические группы).

Обсуждение

Все молекулы, с которыми коррелировали значения Cys-C, являются участниками иммунных и / или воспалительных процессов.

Так, белок запрограммированной смерти PD-1 относится к коингибирующим рецепторам, который экспрессируется активированными Т-клетками, В-клетками и клетками Natural Killer и участвует в поддержании иммунной толерантности. При связывании с лигандом PD-L1, экспрессируемым антигенпрезентирующими клетками, PD-1 подавляет пролиферацию Т-клеток, их выживаемость, синтез цитокинов и таким образом отвечает за предотвращение аутореактивных ответов Т-клеток. В то же время имеются данные, что Cys-C регулирует пролиферацию, дифференцировку и экспрессию костимулирующих молекул Т-лимфоцитов прямо или косвенно [10]. В связи с этим обнаружение нами связи между цистатином и PD-1 является весьма интересным.

Протеин ICAM-1 регулирует образование контактов между клетками иммунной системы, обеспечивает прочную адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и миграции этих клеток в слой интимы в очаг воспаления. Однако есть данные, что растворимая форма молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), образуемая вследствие протеолитического расщепления мембранной формы, способствует «отслолке» лейкоцитов от сосудистой стенки [11].

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), является белком, который секретируется в основном нейтрофилами, макрофагами и дендритными клетками. Однако его экспрессируют и эпителиальные клетки в ответ на воспаление, ишемию и неоплазию. Он участвует во врожденном иммунитете посредством антимикробного защитного механизма, секвестрируя бактериальные сидерофоры катехолатного типа и ограничивая рост бактерий [12]. Хотя секвестрация является основной бактериостатической функцией NGAL, он также участвует в активации и трансформации Т-клеток в сторону типа Th1 [13]. Установлено, что при дефиците NGAL нарушается хемотаксис, адгезия и миграция воспалительных клеток, в частности нейтрофилов [14].

Кроме того, показано, что NGAL принимает участие в регуляции метаболических процессов. Так, у детей с

СД уровень NGAL коррелирует с концентрацией гликированного гемоглобина и дислипидемией [12]. NGAL может связываться с proMMP-9 (которая как NGAL экспрессируется активированными эпителиальными и воспалительными клетками (моноцитами и нейтрофилами)) с образованием гетеродимера с дисульфидной связью массой 130 кДа. Комплексообразование NGAL/proMMP-9 происходит внутри клетки, повышает активность MMP-9 и защищает ее от деградации [12].

Ферменты семейства MMP играют двойную роль в патогенезе воспаления, стимулируя защитные врожденные и / или адаптивные иммунные функции и в то же время разрушение тканей [15, 16].

В литературных источниках данные об изменениях МПО при ДР малочисленны, хотя сообщается о ее роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [17], что подтверждает высокую повреждающую способность фермента. МПО выбрасывается нейтрофилами во внеклеточное пространство во время активации последних с целью инициации каскада иммунологических реакций. Повышенный уровень МПО в крови рассматривается как маркер воспалительного и окислительного стресса. С другой стороны, лизосомальный протеолиз, ингибитором которого является Cys-C, служит одним из механизмов защиты организма от накопления перекисно-модифицированных белков [18, 19].

Таким образом, значения всех изученных нами белков будут отражать как уровень воспаления, так и иммунного ответа при ретинопатии.

Cys-C, являясь ингибитором всех папаин-подобных протеаз, участвует в различных физиологических процессах, в том числе и в регуляции иммунного ответа за счет того, что может способствовать протеолитическому процессингу програнзимов и других субстратов в иммунных клетках, презентации антигена МНС-II, созреванию дендритных клеток, [19], экспрессии костимулирующих молекул [10].

В ходе корреляционного анализа нами выявлено множество связей между значениями Cys-C в крови и содержанием белков, участвующих в иммунитете и воспалении, а также значениями шкалы глазного дна, что свидетельствует о роли Cys-C в прогрессировании ДР.

Некоторые из корреляционных связей понятны и выглядят логично, для объяснения других требуется проведение дополнительных исследований, но, безусловно, все они помогут раскрыть роль Cys-C в развитии ДР.

Выводы

У пациентов с СД 2-го типа и ДР в сыворотке крови увеличивается количество Cys-C относительно пациентов с СД без микроангиопатии. В группах с усугублением степени тяжести офтальмопатии регистрируется рост концентрации Cys-C со статистически значимой разницей между группами.

В группах с ДР с усугублением степени тяжести повышается уровень молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и ферментов: матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и МПО.

Установлены умеренные прямые корреляционные связи между количеством Cys-C, с одной стороны, и PD-1, PD-L1, а также заметные корреляционные связи с величинами ICAM-1, NGAL, MMP-9, МПО, с другой. Выявлена прямая заметная корреляционная связь между уровнем Cys-C и значениями шкалы глазного дна.

Литература / References

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Yang Q.H., Zhang Y., Zhang X.M., Li X.R. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(2):302–311. DOI: 10.18240/ijo.2019.02.19.
3. Chou Y., Ma J., Su X., Zhong Y. Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):241. DOI: 10.1186/s12944-020-01415-3.
4. Zhu B.T. Biochemical mechanism underlying the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic complications in humans: the methanol-formaldehyde-formic acid hypothesis. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2022;54(4):415–451. DOI: 10.3724/abbs.2022012.
5. Yang N., Lu Y.F., Yang X., Jiang K., Sang A.M., Wu H.Q. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: a Meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 2021;14(9):1430–1440. DOI: 10.18240/ijo.2021.09.21.
6. Yuan H.Q., Miao J.X., Xu J.P., Zhu S.X., Xu F., Wang X.H. et al. Increased serum cystatin C levels and responses of pancreatic α - and β -cells in type 2 diabetes. *Endocr. Connect.* 2022;11(3):e210597. DOI: 10.1530/EC-21-0597.
7. Gurudas S., Frudd K., Maheshwari J.J., Revathy Y.R., Sivaprasad S., Ramanathan S.M. et al. Multicenter evaluation of diagnostic circulating biomarkers to detect sight-threatening diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(6):587–597. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1175.
8. Соловьев Н.В. Возможность фармакологической коррекции, NMDA-индуцированной эксайтотоксичности сетчатки производными 3-гидроксипиридина. *Современные технологии в офтальмологии*. 2023;2:64.
9. Soloviev N.V. Possibility of pharmacological correction of NMDA-induced excitotoxicity of 3-hydroxypyridine derivatives. *Modern technologies in ophthalmology*. 2023;2:64. (In Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2023-2-64-70.
10. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140–150.
11. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *The Transbaikalian medical bulletin*. 2020;1:140–150. (In Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
12. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol. Lett.* 2018;196:80–90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
13. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;2:21–25.
14. Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:21–25. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
15. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The review of current knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:10470. DOI: 10.3390/ijms241310470.
16. Floderer M., Prchal-Murphy M., Vizzardelli C. Dendritic cell-secreted lipocalin2 induces CD8+ T-cell apoptosis, contributes to T-cell priming and leads to a TH1 phenotype. *PLoS One*. 2014;9(7):e101881. DOI: 10.1371/journal.pone.0101881.
17. Lu F., Inoue K., Kato J., Minamishima Sh., Morisaki H. Functions and regulation of lipocalin-2 in gut-origin sepsis: a narrative review. *Crit. Care*. 2019;23:269. DOI: 10.1186/s13054-019-2550-2.
18. Kowluru R.A., Zhong Q., Santos J.M. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012;21(6):797–805. DOI: 10.1517/13543784.2012.681043.
19. Kim I.S., Yang W.S., Kim C.H. Physiological properties, functions, and trends in the matrix metalloproteinase inhibitors in inflammation-mediated human diseases. *Curr. Med. Chem.* 2023;30(18):2075–2112. DOI: 10.2174/0929867329666220823112731.
20. Kargapolova Y., Geißen S., Zheng R., Baldus S., Winkels H., Adam M. The enzymatic and non-enzymatic function of myeloperoxidase (MPO) in inflammatory communication. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):562. DOI: 10.3390/antiox10040562.
21. Shamsi A., Bano B. Journey of cystatins from being mere thiol protease inhibitors to at heart of many pathological conditions. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017;102:674–693. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.
22. Perišić Nanut M., Pečar Fonović U., Jakoš T., Kos J. The role of cysteine peptidases in hematopoietic stem cell differentiation and modulation of immune system function. *Front. Immunol.* 2021;12:680279. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680279.

Информация о вкладе авторов

Саклакова О.А. – разработка концепции, заполнение базы данных на пациентов, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Фефелова Е.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, утверждение окончательного текста статьи.

Максименя М.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Терешков П.П. – выполнение лабораторных исследований, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Караваева Т.М. – статистическая обработка результатов, научное редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Переломова А.А. – подбор пациентов в группы исследования, выполнение клинических исследований, утверждение окончательного текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Саклакова Ольга Алексеевна, ассистент, кафедра офтальмологии, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>.

E-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Information on author contributions

Saklakova O.A. – concept development, database filling, significant contribution to data analysis and interpretation, article writing, final text approval.

Maximena M.V. – concept development, significant contribution to data analysis and interpretation, article writing, final text approval.

Fefelova E.V. – concept development, significant contribution to data analysis and interpretation, final text approval.

Tereshkov P.P. – performing laboratory study, scientific, technical editing of the article, final text approval.

Karavaeva T.M. – results statistical processing, scientific editing of the article, final text approval.

Perelomova A.A. – selection of patients into study groups, clinical studies conduction, final text approval.

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

Information about the authors

Olga A. Saklakova, Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>.

E-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Фефелова Елена Викторовна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, ЧГМА Минздрава России, Чита, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>.

E-mail: mmv4510@mail.ru.

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>.

E-mail: tpp6915@mail.ru.

Караваева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА Минздрава России, Чита, <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

Переломова Анна Александровна, врач-офтальмолог высшей категории, отделение офтальмологии, диагностическая поликлиника, клиника ЧГМА Минздрава России, Чита.

E-mail: savani15@mail.ru.

 **Саклакова Ольга Алексеевна**, e-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Поступила 12.01.2024;
рецензия получена 27.03.2024;
принята к публикации 02.05.2024.

Elena V. Fefelova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Maria V. Maksimenya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>.

E-mail: mmv4510@mail.ru.

Pavel P. Tereshkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>.

E-mail: tpp6915@mail.ru.

Tatyana M. Karavaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

Anna A. Perelomova, Ophthalmologist of the Highest Category, Ophthalmology Department of the Clinic's Diagnostic Clinic, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health.

E-mail: savani15@mail.ru.

 **Olga A. Saklakova**, e-mail: saklakovaoa@mail.ru.

Received 12.01.2024;
review received 27.03.2024;
accepted for publication 02.05.2024.

Взаимосвязь гистоморфологических характеристик стенки аневризмы восходящего отдела аорты с ее биомеханическими свойствами

В.В. Саушкин, Ю.В. Варламова, А.С. Платонов,
Д.С. Панфилов, И.В. Степанов, Б.Н. Козлов, С.И. Сазонова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Аневризма грудной аорты (АГА) занимает 17-е место среди всех причин смерти. За последнее десятилетие частота заболеваемости увеличилась в несколько раз и встречается примерно у 10 из 100 тыс. человек в год. Поиск причин, приводящих к развитию данной патологии, является актуальной задачей. Длительно существующее повышенное напряжение на стенку аорты приводит к значительным изменениям на тканевом и клеточном уровнях.

Цель: выявление ассоциаций между биомеханическими свойствами сосудистой стенки и гистопатологическими данными у больных с аневризмой восходящего отдела аорты.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов с АГА. Во время операции у каждого пациента брали фрагменты резецированной восходящей аорты для проведения механометрических испытаний на разрывной машине Instron 3343 (Instron, США). Определяли предел прочности при растяжении (σ_b , МПа), удлинение (ϵ , мм/мм × %) и площадь под кривыми «напряжение – удлинение» (S , см²). Кроме того, интраоперационный материал фиксировали в формалине для гистологического исследования клеточно-тканевых изменений в зоне аневризмы. Оценивали воспалительные изменения и выраженность фиброза аортальной стенки, а также определяли соотношение коллаген / эластин.

Результаты. Атеросклеротические изменения стенки грудной аорты были выявлены у 43,3% (подгруппа 1), аортит – у 3,3%, дисплазия соединительной ткани – у 53,3% (подгруппа 2) пациентов. Пациент с воспалительными изменениями аортальной стенки был исключен из исследования. Показатели механической прочности аорты между группами статистически не различались. Была найдена корреляционная связь возраста с $\epsilon_{\text{цир}}$ ($r = -0,49$) и $S_{\text{цир}}$ ($r = -0,54$) и $S_{\text{прод}}$ ($r = -0,5$). Также была выявлена корреляционная связь $\epsilon_{\text{цир}}$ со степенью фиброза медиального слоя аортальной стенки ($r = -0,5$) и соотношением коллаген / эластин ($r = -0,61$).

Выводы. Атеросклеротические изменения аортальной стенки не влияют на биомеханические свойства АГА. Изменение качественного состава медиального слоя стенки аорты в зоне аневризмы приводит к нарушению ее механической прочности.

Ключевые слова:	аневризма грудной аорты; механическая прочность; деформация; гистология; коллаген; эластин; фиброз.
Ресурсное обеспечение:	в работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».
Финансирование:	оценка механической прочности аорты проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00160, https://rscf.ru/project/21-15-00160/ . Гистологическое исследование стенки аорты осуществлялось в рамках государственного задания 122020300044-8.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12.05.2021 г.) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации с пересмотром 2008 г. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования:

Саушкин В.В., Варламова Ю.В., Платонов А.С., Панфилов Д.С., Степанов И.В., Козлов Б.Н., Сазонова С.И. Взаимосвязь гистоморфологических характеристик стенки аневризмы восходящего отдела аорты с ее биомеханическими свойствами. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):96–104. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-676>.

Relationship between histomorphology and biomechanical properties of the ascending aortic wall in the aneurysm zone

Victor V. Saushkin, Yuliya V. Varlamova, Aleksandr S. Platonov,
Dmitriy S. Panfilov, Ivan V. Stepanov, Boris N. Kozlov, Svetlana I. Sazonova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Thoracic aortic aneurysm (TAA) ranks 17th among all causes of a death. Over the past decade, the incidence rate of TAA increased several times and occurs in about 10 out of 100 thousand people per year. The search for the causes that lead to TAA is an urgent task. Local mechanical stress on the aortic wall leads to significant molecular and cellular changes in its tissue.

Aim: To investigate the relationship between biomechanical properties and histological changes in the TAA tissue.

Material and Methods. Thirty patients with TAA were included in the study. During surgery, fragments of the resected ascending aorta were obtained from each patient and subjected to uniaxial biomechanical testing to failure on an Instron 3343 testing machine (Instron, USA). Ultimate tensile stress at failure (σ , MPa), ultimate strain at failure (ϵ , mm/mm \times %) and area under stress-strain curves (S , cm²) were calculated. In addition, the intraoperative material was fixed in formalin for histological examination of cellular and tissue changes in the aneurysm area. Inflammatory changes, the severity of aortic wall fibrosis and collagen/elastin ratio were assessed.

Results. Atherosclerotic changes of the thoracic aortic wall were found in 43.3% (subgroup 1), aortitis – in 3.3%, connective tissue dysplasia – in 53.3% (subgroup 2) of the patients. Patient with inflammatory changes of the aortic wall was excluded. The biomechanical properties of the aorta were not statistically different between groups. A correlation was found between age with ϵ_{circ} ($r = -0.49$) and S_{circ} ($r = -0.54$) and S_{long} ($r = -0.5$). A correlation was also found between ϵ_{circ} and the degree of fibrosis in the medial layer of the aortic wall ($r = -0.5$) and collagen/elastin ratio ($r = -0.61$).

Conclusions. Atherosclerotic changes in the aortic wall do not change the biomechanical properties of the TAA. However, structural changes in the medial layer of the aortic wall in the aneurysm zone result in reduced of its mechanical strength.

Keywords:	thoracic aortic aneurysm; mechanical strength; strain; histology; collagen; elastin; fibrosis.
Resource support:	the work was performed using the equipment of the Center for Collective Use «Medical Genomics».
Funding:	the assessment of the mechanical strength of the aorta was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00160, https://rscf.ru/project/21-15-00160/ . Histological examination of the aortic wall was carried out within the framework of the state task 122020300044-8.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Local Ethical Committee of the Cardiology Research Institute of the Tomsk Institute of Cardiology (protocol 213 of 12.05.2021) and conducted in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration of 2008 revision. All patients had written informed consent to participate in the study.
For citation:	Saushkin V.V., Varlamova Yu.V., Platonov A.S., Panfilov D.S., Stepanov I.V., Kozlov B.N., Sazonova S.I. Relationship between histomorphology and biomechanical properties of the ascending aortic wall in the aneurysm zone. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):96–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-676 .

Введение

Аневризма грудной аорты (АГА) – это состояние, при котором один или несколько сегментов грудной аорты расширяются из-за дегенерации медиального слоя сосудистой стенки, делая последнюю менее прочной и наиболее уязвимой к повышенной нагрузке, что может приводить к возникновению ассоциированных с заболеванием жизнеугрожающих осложнений, таких как диссекция и разрыв [1]. По данным Национального центра по профилактике и контролю заболеваний, АГА занимает 17-е место среди всех причин смерти [2].

Частота встречаемости этой патологии за последние десятилетия достигла примерно 10 случаев на 100 тыс. населения в год [3]. Около 22% людей с острым аортальным синдромом умирают дома, не успев получить медицинскую помощь, а внутрибольничная летальность при своевременной госпитализации составляет 34% [4].

На сегодняшний день хирургическая коррекция АГА является единственным способом профилактики острого аортального синдрома. Вопрос о консервативной терапии, основанной на коррекции патогенетического процесса, лежащего в основе развития данного заболевания, по-прежнему остается актуальным и требует дальнейшего изучения. Это связано с тем, что патогенез развития АГА разнообразен и недостаточно ясен. Предполагают, что в образовании АГА участвуют несколько процессов, включая воспаление, кистозно-медиастинальный некроз, деградацию внеклеточного матрикса и ремоделирование аорты, которые до сих пор являются предметом многочисленных исследований [5]. Считается, что нарушение взаимодействия между клетками и матриксом делает сосуд более уязвимым к повышенной гемодинамической нагрузке, а разрыв АГА обусловлен сложными биологическими реакциями, которые запускаются в ответ на локальный механический стресс [6].

В то же время взаимосвязь между локальными механическими свойствами дилатированной сосудистой стенки и ее изменениями на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях плохо изучена. Выявление таких корреляций может способствовать более полному пониманию патогенеза заболевания, улучшению стратификации риска пациентов с АГА, определению новых терапевтических мишеней для коррекции ремоделирования матрикса.

Цель исследования: было выявление ассоциаций между биомеханическими свойствами сосудистой стенки и гистопатологическими данными у больных с аневризмой восходящего отдела аорты.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты (16 мужчин и 14 женщин, медиана возраста – 59 лет [29; 74], максимальный диастолический диаметр восходящего отдела сосуда, по данным компьютерно-томографической ангиографии (КТ-ангиография), – 50,8 [34; 67,6] мм), находившихся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с октября 2021 по ноябрь 2022 гг.

Критерии включения: возраст 45–70 лет; максимальный диаметр восходящей аорты, согласно данным КТ-ангиографии, ≥ 45 мм; несиндромные заболевания аорты (идиопатические, семейные); согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда; перенесенный инсульт; нарушения ритма сердца; предшествующие операции на сердце и / или аорте; врожденные пороки сердца; синдромные заболевания аорты (синдромы Тернера, Марфана, Элерса – Данло, Лойеса – Дитца, другие генетические аномалии); аллергия на йодсодержащие лекарственные средства; отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 30$)
Table 1. Clinical characteristics of the study group ($n = 30$)

Характеристики	Значение
Возраст, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	59 [29; 74]
Мужчины, n (%)	16 (53,3)
Сахарный диабет, n (%)	2 (6,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (63,3)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК по NYHA (I, II, III), n (%)	10 (33,3)
Дислипидемия, n (%)	10 (33,3)
Двустворчатый аортальный клапан, n (%)	8 (26,7)
Диаметр восходящей аорты, по данным КТ-ангиографии, мм, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	50,8 [34; 67,6]
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	65 [29; 76]
КДО ЛЖ, мл, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	108 [12; 310]
КСО ЛЖ, мл, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	36 [19; 149]

Примечание: ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КТ – компьютерная томография.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12.05.2021 г.) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации с пересмотром 2008 г. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Подготовка образцов стенки восходящей аорты

Всем пациентам выполняли плановое протезирование восходящего отдела аорты. В операционной сразу после резекции аневризмы иссеченный фрагмент аорты (рис. 1) погружали в раствор Кребса – Хензеляйта и передавали в патоморфологическую лабораторию, где производили вырезку с отбором фрагментов для: а – гистологического исследования (их сразу же фиксировали в 10% забуференном растворе формалина); б – для последующего эксперимента с оценкой механоэластических свойств аорты (в растворе Кребса – Хензеляйта); в – для криобанкирования (в холодильнике на -80 °C). Гистологический анализ проводили стандартным методом, используя автомат для гистологической проводки Thermo Scientific Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Чарльстон, Южная Каролина, США). Фрагменты аорты заливали в парафин с помощью модульной станции заливки Tissue-Tek® TEC™6 (Sakura, Япония).

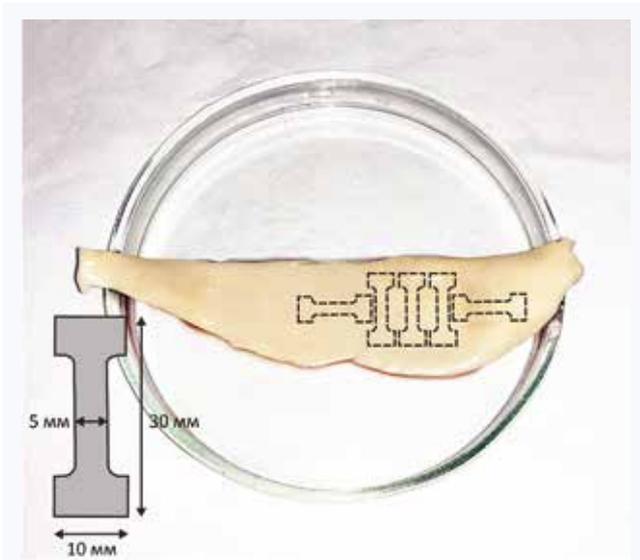


Рис. 1. Подготовка образцов к одноосным механометрическим испытаниям на разрыв. На изображении представлен фрагмент восходящей аорты, иссеченный во время операции и разрезанный по малой кривизне. Пунктирными линиями схематически обозначены области, из которых вырезали продольные и циркулярные образцы. Размеры штампа приведены на схеме в нижнем левом углу изображения
 Fig. 1. Preparation of ascending aorta samples for uniaxial tensile test. The image shows a fragment of the ascending aorta cut along the inner curvature. The areas from which longitudinal and circular samples were cut off are shown by the dotted lines. The size of the stamp is shown in the diagram at the bottom left of the figure

Оценка механической прочности аорты

Биомеханическое испытание образцов восходящей аорты проводили следующим образом. Интраоперационный фрагмент восходящей аорты разрезали по малой кривизне. Затем с помощью штампа выделяли 3 продольных и 2 поперечных (циркулярных) образца восходящей аорты. При этом поперечные образцы располагали на середине рабочей области продольных образцов.

На испытательной машине (Instron 3343) каждый образец закрепляли атравматическими хирургическими сосудистыми зажимами за ушки образцов аорты (рис. 2) и растягивали до разрыва. Скорость движения траверсы для всех образцов была одинаковой и составила 1 мм/мин. Параметры тестирования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры механического тестирования образцов аорты

Table 2. Testing parameters

Параметры	Диапазон измерений	Точность определения, %
Напряжение, Н	0–50	± 0,5
Скорость перемещения траверсы, мм/мин	0,005–500	± 0,2
Линейное изменение размеров, мм: растяжение сокращение	15–1000 0–1000	0,05

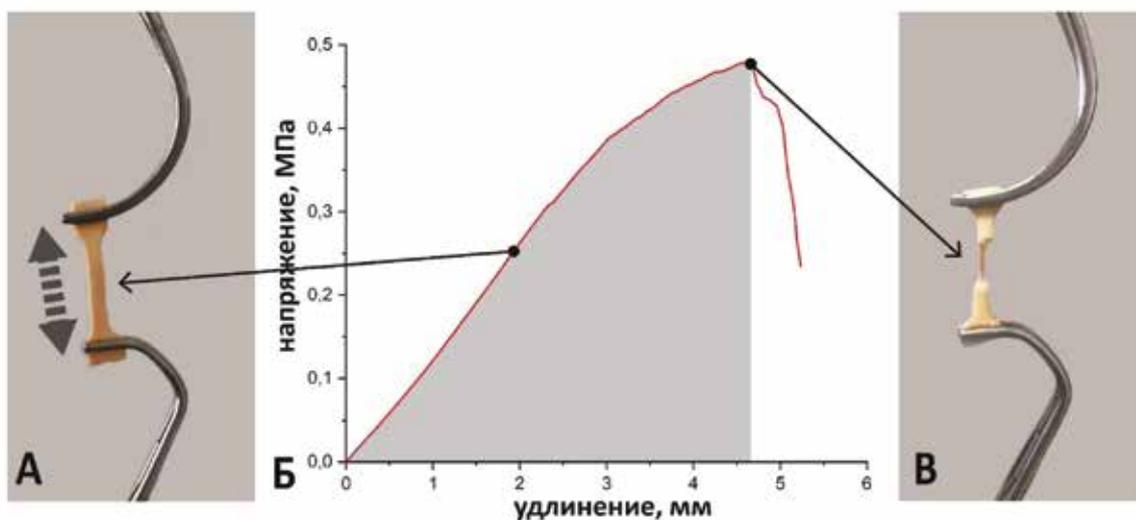
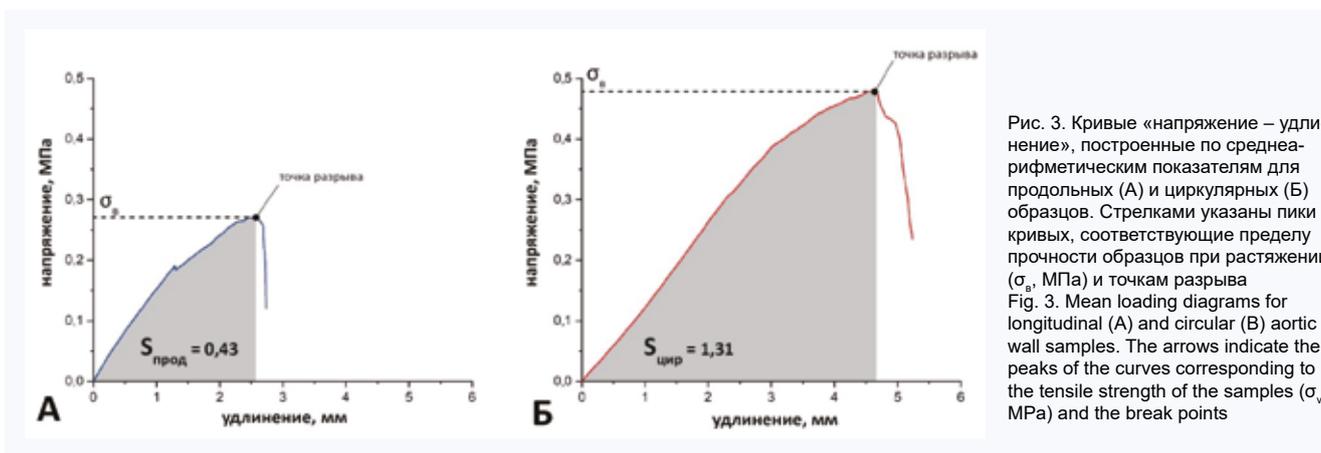


Рис. 2. Процесс растяжения образца аортальной стенки до разрыва. А – образец ткани восходящей аорты, зафиксированный атравматическими зажимами во время растяжения. Б – кривая «напряжение – удлинение». В – образец ткани восходящей аорты после разрыва
 Fig. 2. The process of stretching a sample. А – ascending aorta sample of the fixed with atraumatic clamps during stretching. Б – loading diagram for aorta sample. В – ascending aorta sample after rupture

Результаты испытания были представлены в виде графиков «напряжение-удлинение». Графики отражают изменение длины (мм) образцов ткани восходящей аорты в зависимости от примененного к ним напряжения растяжения (МПа), создаваемого электромеханической разрывной машиной Instron 3343 (Instron, США). Для каждого образца определяли предел прочности при растяжении (σ_b , МПа) как максимальное значение кривой по оси

Y (рис. 3), относительное удлинение (ϵ , мм/мм%) – как процентное изменение длины образца по оси X от начала растяжения до разрыва. Площадь под кривой «напряжение – удлинение» (S) рассчитывали с помощью программы Origin (v 9.8, Origin Lab) (см. рис. 3).

Среднеарифметические значения показателей прочности аорты рассчитывали для продольных и циркулярных образцов.



Гистологическое исследование стенки аорты

Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм с помощью ротационного микротомата Thermo Scientific HM355S (США). Каждый срез окрашивали гематоксилином и эозином с помощью системы Leica ST5010 AXL (Германия). Рутинную микроскопию проводили на Zeiss Axiolmager.M2 (Германия) в светлом поле. Цифровое сканирование гистологических образцов выполняли на приборе Leica Aperio AT2 (Германия). Гистологическое оборудование расположено в центре коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

В тканевых образцах из аневризмы аорты исследовали следующие гистологические характеристики:

Признаки воспаления – наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, клеточный состав воспалительного инфильтрата, выраженность воспалительной

инфильтрации, которая оценивалась как слабая, умеренная и выраженная. При этом слабой считалась инфильтрация, представленная единичными воспалительными элементами (1–10 в поле зрения, при ув. $\times 200$), умеренной – инфильтрация с формированием скоплений воспалительных клеток (11–30 в поле зрения, при ув. $\times 200$), выраженной – инфильтрация с наличием большого числа клеточных элементов воспаления (более 30 в поле зрения, при ув. $\times 200$).

Выраженность фиброза в стенке аорты – при этом использовался полуколичественный метод (шкала от 0 до 3 баллов), где 0 – отсутствие фиброза меди, 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный фиброз соответственно (рис. 4). Оценка данного параметра проводилась в зависимости от доли соединительнотканного матрикса в стенке аорты (0 – отсутствие, 1 – слабый – менее 1/6 толщины стенки, 2 – умеренный от 1/6–1/2, 3 – выраженный более 1/2).

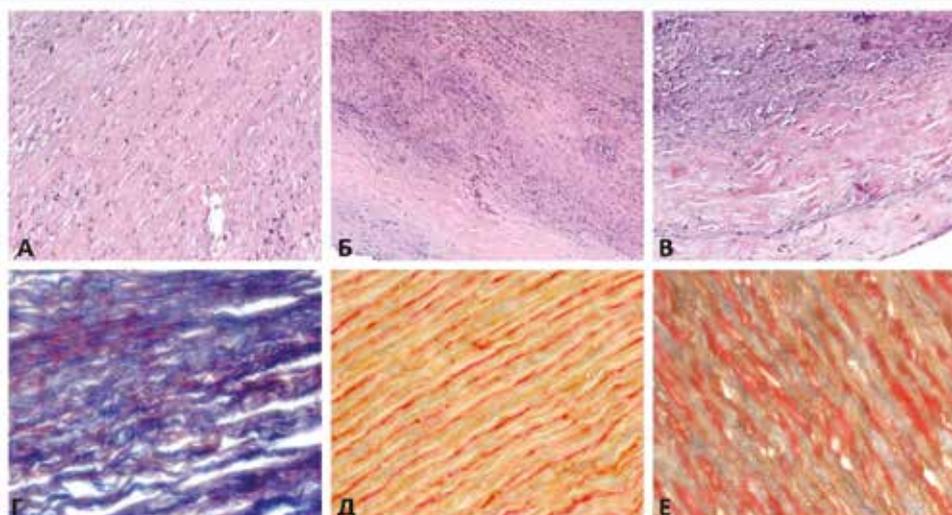


Рис. 4. Гистологические образцы аортальной стенки. Окраска гематоксилином и эозином (А, Б, В) выполнена для качественной оценки степени фиброза в стенке аорты (увеличение $\times 200$). А – слабый фиброз; Б – умеренный фиброз; В – выраженный фиброз. Окраска по Пикро – Маллори (Г, Д, Е) выполнена для полуколичественной оценки соотношения коллаген/эластин (увеличение $\times 400$). Г – преобладание коллагеновых волокон в стенке аорты (синий цвет), соотношение коллаген/эластин 3 : 1; Д – преобладание эластических волокон (желто-оранжевый цвет), 1 : 3; Е – эквивалентное соотношение коллагеновых и эластических волокон, 1 : 1

Fig. 4. Various degrees of fibrosis in the ascending aorta wall. Hematoxylin and eosin staining (magnification $\times 200$). А – weak fibrosis; Б – moderate fibrosis; В – severe fibrosis. Different ratios of collagen and elastin in the thoracic aorta wall. Picro – Mallory staining (magnification $\times 400$). Г – predominance of collagen fibers in the aortic wall (blue color), collagen/elastin 3 : 1; Д – predominance of elastic fibers (yellow-orange color), collagen/elastin 1 : 3; Е – the same ratio of collagen and elastin in the thoracic aorta wall, collagen/elastin 1 : 1

Морфометрическое измерение средней толщины коллагенового и гладкомышечного волокна (см. рис. 4). Кроме того, оценивалось соотношение между количеством коллагеновых и эластических в толще стенки аорты, при этом рассчитывался процент обоих типов волокон на всей толщине среза аорты, выполнялся подсчет соотношения между ними.

Гиперплазия интимы – оценивалась на основании светооптических признаков пролиферации интимальных гладкомышечных клеток и клеточных элементов эндотелия сосудистой стенки.

Атрофия медиального слоя – оценивалась на основании светооптических признаков уменьшения объема и количества гладкомышечных элементов средней стенки аорты (данный признак отражает убыль количества гладкомышечных клеток, в том числе обусловленную фиброзом медиального слоя).

Диаметр vasa vasorum – оценивался путем морфометрического измерения диаметра просвета vasa vasorum.

Фиброз vasa vasorum – оценивался на основании светооптических признаков утолщения vasa vasorum за счет пролиферации элементов соединительной ткани в их стенках.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США). Проверку на соответствие вы-

борок нормальному закону распределения проводили согласно критерию Шапиро – Уилка. Поскольку нормальный закон распределения для всех анализируемых количественных данных не подтвердился, результаты были представлены в виде медианы [Me] и квартилей [Q₁; Q₃]. Проверку достоверности различий количественных данных осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни (U-тест). Оценку взаимосвязей между величинами выполняли при помощи расчета коэффициента корреляции Спирмена. Изменения считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По результатам гистологического исследования атеросклеротическое поражение аорты было выявлено в 13 (43,3%) из 30 случаев, аортит (наблюдалась густая диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация в стенке аорты) – у 1 пациента (3,3%), дисплазия соединительной ткани – у 16 пациентов (53,3 %). Учитывая этиопатогенетическую неоднородность исследуемой группы и гистологическую картину густой диффузно-очаговой воспалительной инфильтрации в стенке аорты у пациента с аортитом, он был исключен из исследования. В зависимости от этиологии заболевания группу исследования разделили на две подгруппы. В подгруппу 1 вошли пациенты с атеросклерозом аорты, в подгруппу 2 – с дисплазией соединительной ткани. Биомеханические параметры образцов восходящей аорты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели механической прочности восходящей аорты в зоне аневризмы

Table 3. Tensile strength of the ascending aorta intraoperative samples

Параметры	Вся группа, Me [Q ₁ ; Q ₃], n = 29	Подгруппа 1, Me [Q ₁ ; Q ₃], n = 13	Подгруппа 2, Me [Q ₁ ; Q ₃], n = 16	p
$\sigma_{в прод}^*$, Мпа	0,64 [0,48; 0,77]	0,60 [0,45; 0,70]	0,69 [0,5; 0,82]	0,52
$\sigma_{в цирр}^*$, Мпа	0,81 [0,55; 1,27]	0,99 [0,8; 1,13]	0,70 [0,50; 1,53]	0,57
$\epsilon_{прод}^*$, мм/мм × %	0,45 [0,34; 0,51]	0,44 [0,33; 0,57]	0,45 [0,40; 0,49]	1,0
$\epsilon_{цирр}^*$, мм/мм × %	0,43 [0,37; 0,62]	0,43 [0,37; 0,67]	0,46 [0,38; 0,62]	0,97
S _{прод}^*, см²}	15,53 [6,84; 20,89]	15,60 [6,17; 20,89]	15,53 [6,84; 21,82]	0,93
S _{цирр}^*, см²}	22,08 [14,83; 35,56]	24,90 [16,87; 33,39]	17,85 [10,48; 43,35]	0,42

Примечание: $\sigma_{в прод}^*$ – показатель предела прочности при разрыве продольных образцов аорты, $\sigma_{в цирр}^*$ – показатель предела прочности при разрыве циркулярных образцов аорты, $\epsilon_{прод}^*$ – удлинение при разрыве для продольных образцов аорты, $\epsilon_{цирр}^*$ – удлинение при разрыве для циркулярных образцов аорты; S_{прод}^* – площадь под кривой «напряжение-удлинение» для продольных образцов аорты, S_{в цирр}^* – площадь под кривой «напряжение-удлинение» для циркулярных образцов аорты.}}

Достоверных различий прочностных характеристик стенки аорты в зоне аневризмы между подгруппами выявлено не было.

Результаты гистоморфологического исследования образцов аорты представлены в таблице 4. В 86,2% случаев (25 образцов) при гистологическом исследовании были зарегистрированы признаки фиброза меди, умеренная и выраженная степень которого имела место только у 11 пациентов. Наблюдалось нарушение правильной слоистой архитектоники этого слоя за счет разрывов, лизиса эластических волокон с образованием кист. В 41,4% случаев АГА (12 образцов) была выявлена слабая очаговая воспалительная инфильтрация стенки аорты в виде скоплений единичных лимфоидных клеток, что, наиболее вероятно, может быть ассоциировано с иммунологическими реакциями на процессы пролонгированного во-

времени повреждения меди, которое нельзя исключить в зоне формирования аневризматического выпячивания. В 13,7% случаев АГА (4 образца) были определены признаки гиперплазии интимы, а атрофия меди (уменьшение количества гладкомышечных клеток) была замечена в 31% случаев (9 образцов). Изменения сосудистого компонента в стенке аорты (фиброз vasa vasorum) отмечались в 20,7% случаев (6 образцов АГА).

Таблица 4. Характеристика гистологических образцов

Table 4. Characteristics of histological samples

Показатели	Значение
Наименьшая толщина образца, n = 29	1,0 [0,9; 1,1]
Признаки воспаления, n (%)	12 (41,4)
Признаки фиброза, n (%)	25 (86,2)

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели	Значение
Степень фиброза медики по шкале от 0 до 3, n (%):	
0	5 (17,2)
1	13 (44,8)
2	8 (27,6)
3	3 (10,3)
Признаки гиперплазии интимы, n (%)	4 (13,7)
Толщина мышечного волокна, мкм	6,7 [6,1; 7,3]
Толщина коллагенового волокна, мкм	2,9 [2,4; 3,6]
Признаки атрофии медики, n (%)	9 (31)
Диаметр <i>vasa vasorum</i> , мкм	36,5 [0; 55]
Фиброз <i>vasa vasorum</i> , n (%)	6 (20,7)
Коллаген / эластин	1,4 [0,5; 2]

Была найдена корреляционная связь возраста с $\epsilon_{\text{цир}}$ ($r = -0,49$), $S_{\text{цир}}$ ($r = -0,54$) и $S_{\text{прод}}$ ($r = -0,5$). Из всех исследуемых гистоморфологических характеристик сосудистой стенки только степень фиброза медики ($r = -0,5$) и соотношение коллаген / эластин ($r = -0,61$) были отрицательно связаны с индексом предельной деформации при разрыве для циркулярных образцов аорты ($\epsilon_{\text{цир}}$). При этом ни возраст, ни диаметр сосуда не коррелировали с изменением качественного состава внеклеточного матрикса медиального слоя АГА.

Ни одна из рассчитанных характеристик механической прочности аорты в зоне аневризмы не коррелировала с диаметром восходящей аорты. В то же время мы обнаружили умеренную отрицательную корреляционную связь между биомеханическими параметрами растяжимости ткани АГА и возрастом.

Обсуждение

Формирование аневризмы грудной аорты является патогенетически сложным процессом, в котором участвуют различные типы клеток и молекулярные регуляторные системы. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов формирования аневризмы восходящего отдела аорты и было установлено, что эта патология связана с воспалением и деградацией внеклеточного матрикса [7]. В отличие от патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития аневризмы брюшной аорты, атеросклероз не рассматривается в качестве основной причины развития АГА. Однако в представленном исследовании атеросклеротические изменения в ткани восходящей аорты были обнаружены почти у половины (43,3%) пациентов. При этом мы не выявили каких-либо существенных различий показателей механической прочности аортальной стенки между подгруппами пациентов, разделенных по морфологическому признаку. Данные результаты могут указывать на то, что системный атеросклероз и развитие аневризмы восходящего отдела аорты, а также орто-ассоциированных осложнений яв-

ляются независимыми, параллельно протекающими процессами.

Вышеизложенное предположение согласуется с недавно опубликованным исследованием N. Grewal и соавт. [8], в котором было показано, что у большинства пациентов с расслоением аорты наблюдалось непрогрессирующее изменение интимы, в то время как у пациентов контрольной группы (посмертные образцы грудной аорты) наблюдалось прогрессирующее атеросклеротическое поражение интимы. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с расслоением грудной аорты практически не наблюдается атеросклеротического изменения аортальной стенки [8].

Одним из результатов настоящего исследования стала отрицательная корреляционная взаимосвязь между параметрами, связанными с деформацией аорты ($\epsilon_{\text{цир}}$, $S_{\text{прод}}$, $S_{\text{цир}}$), и возрастом пациентов. Полученные данные хорошо согласуются с мировым опытом изучения влияния старения на механические свойства артерий. В частности, в одной из работ было показано, что эластичность и механическая прочность аорты снижаются с увеличением возраста [9].

В представленном исследовании не было выявлено корреляционной взаимосвязи между максимальным диаметром восходящей аорты и биомеханическими параметрами сосудистой стенки. В настоящее время основным критерием для принятия решения о необходимости хирургического вмешательства у пациентов с дилатацией грудной аорты является диаметр сосуда (более 50 мм) и скорость его увеличения¹. Основанием для использования этих параметров при оценке индивидуального риска орто-ассоциированных осложнений (расслоение, разрыв) является закон Лапласа, согласно которому напряжение на сосудистую стенку прямо пропорционально радиусу сосуда и давлению, оказываемому на его стенку, и обратно пропорционально ее толщине [10]. Данная формула не учитывает механобиологические свойства ткани аорты, и поэтому большое количество случаев остро аортального синдрома возникают у пациентов с диаметром сосуда менее 49 мм [11]. Это говорит о том, что диаметр аорты является лишь одним из многих компонентов, влияющих на предрасположенность к ее разрыву, и результаты нашего исследования косвенно подтверждают это предположение.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе было показано, что наличие атеросклеротических изменений существенным образом не влияет на прочность стенки грудной аорты. Данные результаты свидетельствуют о том, что системный атеросклероз и аневризму восходящей аорты следует рассматривать как два независимых, параллельно протекающих процесса. Результаты нашего исследования продемонстрировали негативное влияние изменения качественного состава аортальной стенки на ее механическую прочность.

¹ Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey D.E. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2014;35(41):2873–2926. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

Литература / References

1. Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Сондуев Э.Л., Сазонова С.И., Козлов Б.Н. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты у мужчин и женщин. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):108–113. Panfilov D.S., Saushkin V.V., Sonduev E.L., Sazonova S.I., Kozlov B.N. Gender-specific differences in ascending aortic surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):108–113. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-108–113.
2. Elefteriades J.A. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr. Probl. Cardiol*. 2008;33(5):203–277. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2008.01.004.
3. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd, Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A. et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334–e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001106.
4. Olsson C., Thelin S., Stahle E., Ekblom A., Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114:2611–2618. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400.
5. El-Hamamsy I., Yacoub M.H. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat. Rev. Cardiol*. 2009;6(12):771–786. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.191.
6. Choudhury N., Bouchot O., Rouleau L., Tremblay D., Cartier R., Butany J. et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue. *Cardiovasc Pathol*. 2009;18(2):83–91. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.01.001.
7. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W.Jr. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1995;15(9):1512–1531. DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1355.
8. Grewal N., Dolmazi O., Jansen E., Klautz R., Driessen A., Lindeman J. et al. Are acute type A aortic dissections atherosclerotic? *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;9:1032755. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1032755.
9. Mammoto A., Matus K., Mammoto T. Extracellular matrix in aging aorta. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2022;21(10):822561. DOI: 10.3389/fcell.2022.822561.
10. Cikach F.S., Germano E., Roselli E.E., Svensson L.G.S. Ascending aorta mechanics and dimensions in aortopathy – from science to application. *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2022;38(Suppl. 1):7–13. DOI: 10.1007/s12055-020-01092-y.
11. Golledge J., Eagle K.A. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2008;372(9632):55–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60994-0.

Информация о вкладе авторов

Сазонова С.И., Козлов Б.Н., Саушкин В.В., Панфилов Д.С. предложили концепцию исследования, разработали его протокол.

Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство.

Саушкин В.В., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. организовали сбор данных и осуществили забор интраоперационного материала.

Саушкин В.В., Платонов А.С. проводили биомеханическое испытание образцов восходящей аорты и оценку ее механической прочности.

Степанов И.В. проводил гистологическое исследование интраоперационного материала, участвовал в обсуждении результатов.

Сазонова С.И., Саушкин В.В., Варламова Ю.В. анализировали и интерпретировали данные, написали исходный и окончательный варианты рукописи.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-5564-3802>.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Варламова Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, врач-радиолог, отдел лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0193-9453>.

E-mail: jul13@bk.ru.

Платонов Александр Сергеевич, лаборант-исследователь, отдел лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск.

E-mail: szsi@cardio-tomsk.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Information on author contributions

Sazonova S.I., Kozlov B.N., Saushkin V.V. and Panfilov D.S. proposed study concept and developed its protocol.

Panfilov D.S. and Kozlov B.N. formed a sample of patients and performed a surgery.

Saushkin V.V., Panfilov D.S. and Kozlov B.N. organized data collection and intraoperative material sampling.

Saushkin V.V. and Platonov A.S. conducted biomechanical testing of ascending aorta samples and assessment of its mechanical strength.

Stepanov I.V. conducted histological examination of intraoperative material and participated in the discussion of results.

Sazonova S.I., Saushkin V.V. and Varlamova Yu.V. analyzed and interpreted data, wrote the first and final drafts of manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of work vouching for their accuracy and integrity.

Conflicts of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Viktor V. Saushkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Radiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-5564-3802>.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Yuliya V. Varlamova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Radiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0193-9453>.

E-mail: jul13@bk.ru.

Aleksandr S. Platonov, Research Assistant, Radiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk.

E-mail: szsi@cardio-tomsk.ru.

Dmitry S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.



Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru

Сазонова Светлана Ивановна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования отдела лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

E-mail: sazonova_si@mail.ru.

 **Саушкин Виктор Вячеславович**, e-mail: vitversus@gmail.com.

Поступила 10.11.2023;
рецензия получена 25.01.2024;
принята к публикации 13.02.2024.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Svetlana I. Sazonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radionuclide Research Methods, Radiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

E-mail: sazonova_si@mail.ru.

 **Viktor V. Saushkin**, e-mail: vitversus@gmail.com.

Received 10.11.2023;
review received 25.01.2024;
accepted for publication 13.02.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114>
УДК 616.15:612.113:[616.98:578.834.1]-06

Динамика и прогностическая значимость качественных и количественных характеристик красной крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Т.А. Слесарева^{1, 2, 3}, А.А. Кузьмина^{1, 3}, А.В. Алексеенко^{1, 3},
О.Л. Тарасова², Ю.А. Дылева¹, Е.В. Белик¹, Е.Г. Учасова¹,
Е.Д. Баздырев¹, Л.С. Гофман⁴, О.В. Груздева^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КемГМУ Минздрава России), 650000, Российская Федерация, Кемерово, Ворошилова, 22а

³ Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша (ГБУЗ КККД), 650000, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

⁴ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева (ГАУЗ КОКБ), 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский проспект, 22.

Аннотация

В исследовании представлена возможность использования показателей клинического анализа крови, характеризующих красный росток кроветворения, в диагностике тяжести клинического состояния пациентов с COVID-19.

Цель: динамическое наблюдение за изменением количественных и качественных характеристик эритроцитов и ретикулоцитов для выявления параметров, характеризующих тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы. В исследование включены 94 человека с подтвержденным диагнозом НКИ, госпитализированные в отделение для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 с палатой реанимации и интенсивной терапии на базе ГБУЗ КККД имени академика Л.С. Барбараша в период с февраля по март 2022 г. Клинический анализ крови проводили на первый, третий и седьмой дни госпитализации. Исследовалась цельная кровь с K₂ЭДТА на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000.

Результаты. Для определения диагностически значимых показателей клинического анализа крови пациенты были разделены на 2 группы сравнения: 1-я группа – 71 человек с легкой степенью течения инфекции, 2-я группа – 23 человека со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью НКИ. В первый день наблюдения у 70% больных в группе неблагоприятного течения диагностирована анемия, тогда как в группе легкого течения – у 38% пациентов. У больных с неблагоприятным развитием болезни наблюдалась нормобластемия, которая, по результатам регрессионного анализа, увеличивала риск неблагоприятного течения в 5 раз, отношение шансов (ОШ) 0,24 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,07–0,884). Также в группе тяжелого течения отмечалось снижение насыщения гемоглобином ретикулоцитов, что выражалось в дефицитных значениях Ret-Hb и отрицательном Delta-Hb. Методом регрессионного анализа установлено, что отрицательный Delta-Hb в 6 раз увеличивает риск неблагоприятного течения НКИ, ОШ 6,18 (95% ДИ 1,971–19,3).

Выводы. Параметры клинического анализа крови, характеризующие гемоглобинизацию ретикулоцитов, отражают тяжесть течения НКИ, и их можно использовать для оценки клинического состояния пациентов с данной инфекцией.

Ключевые слова:

ретикулоциты; COVID-19; клинический анализ крови.

Финансирование:

результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов

✉ Слесарева Тамара Александровна, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р). информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 8 заседания ЛЭК от 10 октября 2020 г.).
Для цитирования:	Слесарева Т.А., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Тарасова О.Л., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Груздева О.В. Динамика и прогностическая значимость качественных и количественных характеристик красной крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):105–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114 .

Dynamics and prognostic repeatability of qualitative and quantitative blood characteristics in patients with new coronavirus infection

Tamara A. Slesareva^{1,3}, Anastasia A. Kuzmina^{1,3}, Alexey V. Alekseenko^{1,3},
Olga L. Tarasova², Yuliya A. Dyleva¹, Ekaterina V. Belik¹, Evgenia G. Uchasova¹,
Evgeniy D. Bazdyrev¹, Lyudmila S. Hoffman⁴, Olga V. Gruzdeva^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Academician Barbarash bulvar, Kemerovo, 650000, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University,
22 a, Voroshilova, Kemerovo, 650000, Russian Federation

³ Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarasha,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650000, Russian Federation

⁴ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaeva,
22, Oktyabrsky prospect, Kemerovo, 650066, Russian Federation

Abstract

The study presents the possibility of using clinical blood test indicators characterizing the red hematopoietic germ in diagnosing the severity of the clinical condition of patients with COVID-19.

Aim: Dynamic monitoring of changes in the quantitative and qualitative characteristics of erythrocytes and reticulocytes to identify parameters that characterize the severe course of a new coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology.

Material and Methods. The study included 94 patients with a confirmed diagnosis of a novel coronavirus infection (NCI), hospitalized in the department for the treatment of patients with CVD and COVID-19 with intensive care unit on the basis of the Academician L.S. Barbarasha between February and March 2022. Clinical blood analysis was performed on the 1st, 3rd and 7th day of hospitalization. Whole blood with K2EDTA was studied on a Sysmex XN-1000 hematological analyzer.

Results. To determine the diagnostically significant indicators of a clinical blood test, patients were divided into 2 comparison groups: group 1 – 71 people with a mild infection, group 2 – 23 people with moderate, severe and extremely severe NCI. On the first day of observation, 70% of patients in the group of unfavorable course were diagnosed with anemia, while in the group of mild course, 38% of patients were diagnosed. In patients with unfavorable development of the disease, normoblastemia was observed, which, according to the results of regression analysis, increased the risk of an unfavorable course by 5 times OR 0.24 (95% CI 0.07–0.884). Also in the severe group, there was a decrease in hemoglobin saturation of reticulocytes, which was expressed in deficient Ret-He and negative Delta-Hb values. Using binary logistic regression, it was found that a negative Delta-Hb 6 times increases the risk of an unfavorable course of NCI, OR 6.18 (95% CI 1.971–19.3).

Conclusion. The parameters of a clinical blood test that characterize the hemoglobinization of reticulocytes reflect the severity of the course of a new coronavirus infection and can be used to assess the clinical condition of patients with this infection.

Keywords: Reticulocytes, COVID-19, CBC.

Funding: the study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-

2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled "Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population's well-being". This initiative was established by the Russian Government's decree No. 1144-r on May 11, 2022.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the ethics committee of the Research Institute of the CPSU (extract from the protocol No. 8 of the meeting of the LEC dated October 10, 2020).

For citation:

Slesareva T.A., Kuzmina A.A., Alekseenko A.V., Tarasova O.L., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Bazdyrev E.D., Hoffman L.S., Gruzdeva O.V. Dynamics and prognostic repeatability of qualitative and quantitative blood characteristics in patients with new coronavirus infection. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):105–114. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114>.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) – это заболевание, вызываемое новым, неизвестным до 2019 г. патогеном – вирусом Sars-Cov2, основное клиническое проявление которого выражается в развитии тяжелого острого респираторного синдрома [1]. При неблагоприятном течении COVID-19 может привести к сепсису, септическому шоку и синдрому полиорганной дисфункции, при этом механическая вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация имеют низкую терапевтическую эффективность [2]. Патологические предпосылки, лежащие в основе ухудшения и низкой эффективности обычных методов лечения, неясны и требуют дальнейшего изучения.

В качестве одного из состояний, усугубляющих течение НКИ, рассматривается анемия. Имеющиеся публикации свидетельствуют о том, что низкая концентрация гемоглобина у пациентов с COVID-19 была связана с неблагоприятным течением инфекции, а также летальным исходом [3, 4].

На сегодняшний день для оценки красного ростка кроветворения у пациента с НКИ врачи-клиницисты используют такие параметры общего анализа крови, как концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и эритроцитарные индексы¹. Но применение этих показателей имеет ограничения временем жизни эритроцита и не отражает полной картины заболевания. Поэтому для оценки красной крови при остром инфекционном процессе представляется целесообразным использовать параметры, характеризующие вновь синтезированные красные кровяные тельца, – ретикулоциты. Современные методы гематокиметрии позволяют получать информацию о степени их зрелости, насыщенности гемоглобином отдельно от эритроцитов, что дает возможность провести полную оценку изменений красного кровяного ростка за 2–3 дня, предшествующих исследованию.

Цель: динамическое наблюдение за изменением количественных и качественных характеристик эритроцитов и ретикулоцитов для выявления параметров, характеризующих тяжелое течение НКИ у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы

В исследование вошли 94 человека с подтвержденным диагнозом НКИ, госпитализированные в отделение для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 на базе ГБУЗ КККД имени академика Л.С. Барбараша в период с февраля по март 2022 г. В таблице 1 представлена клиническая характеристика включенных в выборку больных. Количество мужчин преобладало над количеством женщин. Наиболее распространенными сопутствующими нозологиями являлись гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и атеросклероз коронарных артерий.

Таблица 1. Половозрастная и анамнестическая характеристика пациентов

Table 1. Gender and age and medical history of patients

Характеристики пациентов	Всего n = 94
Пол:	
Мужской, n (%)	67 (68)
Женский, n (%)	26 (32)
Возраст, лет, Me [25%; 75%]	71 (62–78)
ИБС, n (%)	60 (64)
Стенокардия:	
Прогрессирующая, n (%)	12 (12)
ФК 1, n (%)	4 (4)
ФК 2, n (%)	14 (15)
ФК 3, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда, n (%)	23 (25)
АГ, n (%)	86 (92)
ФП, n (%)	12 (13)
ОНМК, n (%)	29 (31)
ХИГМ, n (%)	14 (15)
Атеросклероз коронарных артерий, n (%)	46 (49)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	28 (30)
Пороки сердца, n (%)	8 (8,6)
Ожирение, n (%)	8 (8,6)
Заболевания ЖКТ, n (%)	43 (46)
Урологические заболевания, n (%)	43 (46)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)». URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (02.10.2023).

Степень тяжести НКИ устанавливалась на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», Версия 15 (22.02.2022)¹. Анемия диагностировалась на основании критериев, рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения. У женщин: концентрация гемоглобина (Hb) менее 120 г/л, у мужчин: концентрация Hb < 130 г/л².

Клинический анализ крови проводили на первый, третий и седьмой дни госпитализации. Исследовалась цельная кровь с K₂ЭДТА на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000. Оценивались показатели: концентрация гемоглобина (HGB), абсолютное количество эритроцитов (RBC), нормобластов (NRBC), ретикулоцитов (RET), средний объем эритроцита (MCV), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCH), концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) и эритроцитах (Rbc-Hb), разница между концентрациями гемоглобина ретикулоцитов и эритроцитов (Delta-Hb), фракция незрелых ретикулоцитов (IFR%).

Статистическую обработку данных и графическое представление результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических методов программы IBM SPSS STATISTIC 27. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% процентиля: Me [25%; 75%]. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. При оценке различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп с отличным от нормального распределения применяли непараметрический U-тест Манна – Уитни, а для зависимых выборок – критерий Уилкоксона. Для выявления статистически значимых взаимосвязей количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Прогностическое значение изучаемых показателей оценивали с помощью регрессионного анализа. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую выборку вошли пациенты с различной степенью тяжести НКИ, из них 71 человек переносил инфекцию в легкой степени, 6 человек – в среднетяжелой, 10 – в тяжелой и 7 – в крайне тяжелой степени (рис. 1).

Для определения диагностически значимых показателей клинического анализа крови пациенты были разделены на 2 группы сравнения: 1-я группа (благоприятного течения) – 71 человек с легкой степенью инфекции, 2-я группа (неблагоприятного течения) – 23 человека со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью НКИ. Данные о клинической характеристике исследуемых пациентов представлены в таблице 2. Среди больных, переносивших инфекцию в тяжелой форме, встречаемость мужчин и женщин была одинаковой. Эти пациенты были старше тех, кто переносил заболевание легко. Коморбидная патология присутствовала у всех исследуемых.

По результатам клинического анализа крови было установлено, что в целом по группе на протяжении семидневного наблюдения у 60% пациентов отмечалась анемия. Частота встречаемости анемии не зависела от пола и возраста и была выше среди пациентов с тяже-

лой формой инфекции в первый день госпитализации (рис. 2).

Таблица 2. Клинико-anamnestические данные пациентов в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции

Table 2. Clinical and anamnestic data of patients depending on the severity of novel coronavirus infection

Характеристики пациентов	Легкая степень <i>n</i> = 71	Тяжелая степень <i>n</i> = 23	<i>p</i>
Пол:			
Мужской, <i>n</i> (%)	39 (55)	15 (65)	0,1
Женский, <i>n</i> (%)	32 (45)	8 (35)	
Возраст, лет, Me [25%; 75%]	70 (58–76)	74 (66–80)	0,04
ИБС, <i>n</i> (%)	47 (66)	13 (57)	0,6
Стенокардия, <i>n</i> (%)	10 (14)	2 (8, 6)	0,67
Прогрессирующая, <i>n</i> (%)	3 (4)	1 (4, 3)	0,87
ФК 1, <i>n</i> (%)	13 (18)	1 (4, 3)	0,07
ФК 2, <i>n</i> (%)	1 (1,4)	1 (4,3)	0,12
ФК 3, <i>n</i> (%)	18 (25)	5 (21)	0,8
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	18 (25)	5 (21)	0,8
ХСН, <i>n</i> (%)	38 (53)	15 (65)	0,57
АГ, <i>n</i> (%)	63 (88)	22 (96)	0,88
ФП, <i>n</i> (%)	8 (11)	4 (17)	0,45
ОНМК, <i>n</i> (%)	19 (26)	10 (43)	0,12
ХИГМ, <i>n</i> (%)	6 (8, 4)	8 (35)	0,09
Атеросклероз коронарных артерий, <i>n</i> (%)	33 (46)	13 (56)	0,65
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	19 (26)	9 (39)	0,6
Пороки сердца, <i>n</i> (%)	6 (8,5)	2 (8,6)	0,99
Ожирение, <i>n</i> (%)	7 (9,8)	1 (4,3)	0,07
Заболевания ЖКТ, <i>n</i> (%)	36 (51)	7 (30)	0,08
Урологические заболевания, <i>n</i> (%)	32 (45)	12 (52)	0,86

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

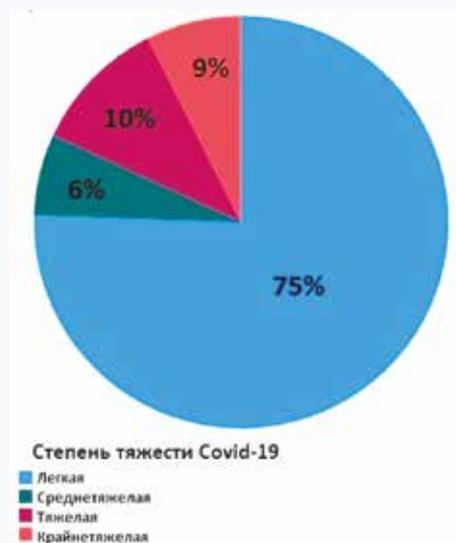


Рис. 1. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции среди исследуемых пациентов
Fig. 1. Severity of the course of novel coronavirus infection among studied patients

¹ См. предыдущ. сноску.

² World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839> (02.10.2023).

Критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий χ^2 .

С третьего дня наблюдения распространенность анемии в группе с тяжелым течением уменьшилась ($p = 0,02$) и не отличалась от группы легкого течения. К седьмым суткам сниженные уровни гемоглобина наблюдались у половины пациентов как в группе легкого, так и тяжелого течения (см. рис. 2).

На рисунке 3 представлена динамика изменений количества эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарных индексов в госпитальном периоде. В первый день госпитализации отмечалось снижение количества эритроцитов и гемоглобина у больных с тяжелым течением инфекции относительно группы легкого течения. На третий и седьмой дни статистически значимых различий по данным параметрам между группами пациентов не установлено.

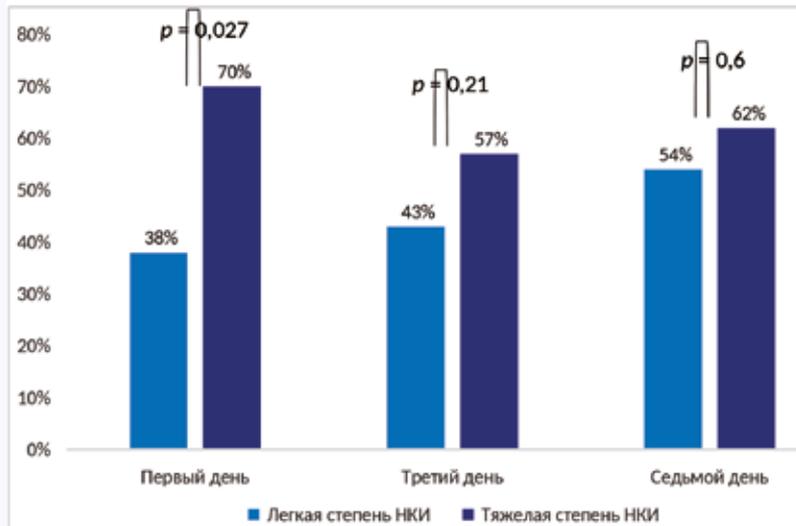


Рис. 2. Распространенность анемии среди больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий χ^2 . НКИ – новая коронавирусная инфекция.

Fig. 2. Prevalence of anemia among patients with novel coronavirus infection depending on the severity

Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion χ^2 .

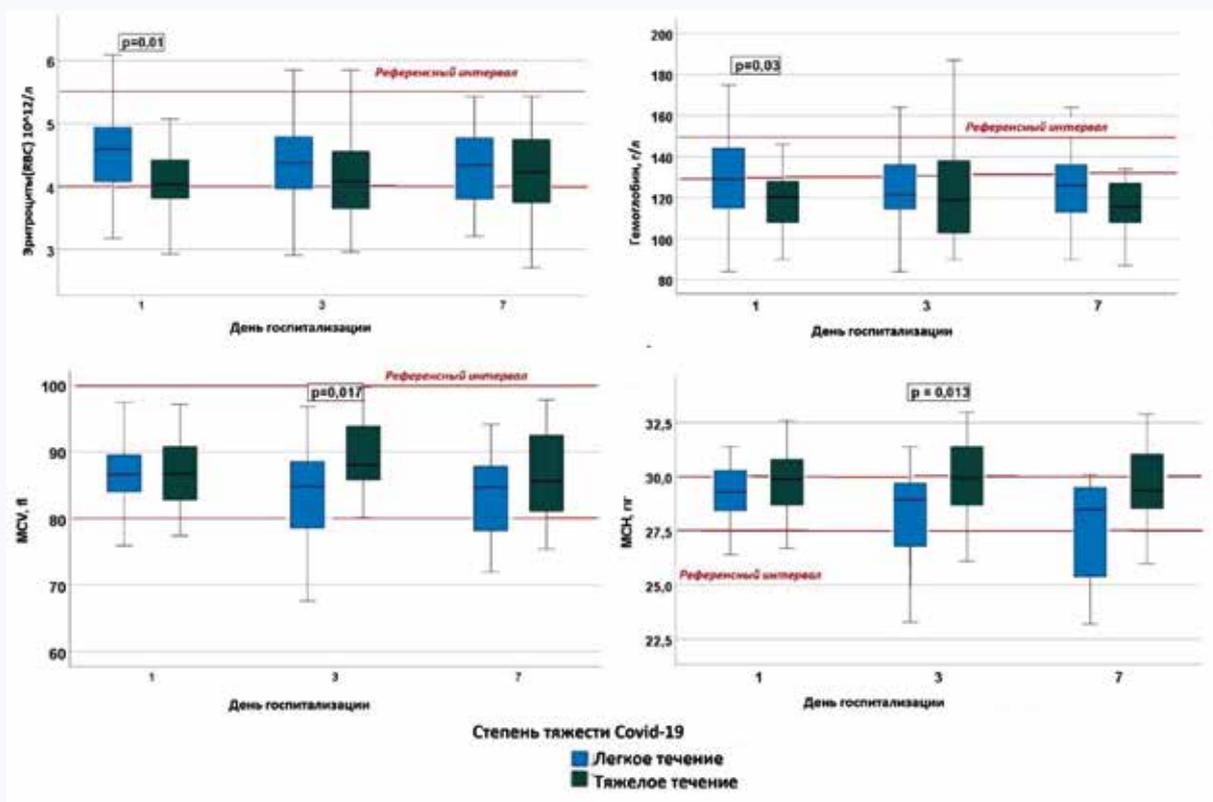


Рис. 3. Изменение количества эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарных индексов у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий и седьмой дни госпитализации
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 3. Change in the number of erythrocytes, hemoglobin and erythrocyte indices in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization

Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Медианы по показателям среднего объема эритроцита (MCV) и средней концентрации гемоглобина (MCH) в первый и седьмой дни наблюдения не различались между группами пациентов. К третьему дню в группе с тяжелым течением болезни отмечалось увеличение MCV и MCH, тогда как в группе с благоприятным развитием инфекции эти параметры оставались стабильными.

На рисунке 4 изображено изменение параметров, отражающих количество ретикулоцитов, концентрацию гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) и эритроцитах (Rbc-Hb) у пациентов с НКИ.

Медианы по количеству ретикулоцитов у пациентов обеих групп статистически значимо не различались и находились в пределах референсного диапазона. Значения параметра IRF (фракции незрелых ретикулоцитов) в первый день госпитализации находились на одном уровне

у пациентов обеих групп. К третьему дню у больных с тяжелым течением инфекции отмечалось увеличение данного показателя относительно группы благоприятного течения. Данная тенденция сохранялась и в седьмой день госпитализации.

Параметр, отражающий содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb), имел тенденцию к снижению на протяжении семидневного наблюдения всех исследуемых групп по сравнению с референсным интервалом. Группа пациентов с тяжелым течением инфекции отличалась значимым снижением показателя Ret-Hb в первый и третий дни наблюдения по сравнению с группой легкого течения.

Концентрация гемоглобина в эритроцитах (Rbc-Hb) в первый и третий дни у пациентов с тяжелым течением была выше по сравнению с больными, переносившими инфекцию в легкой степени.

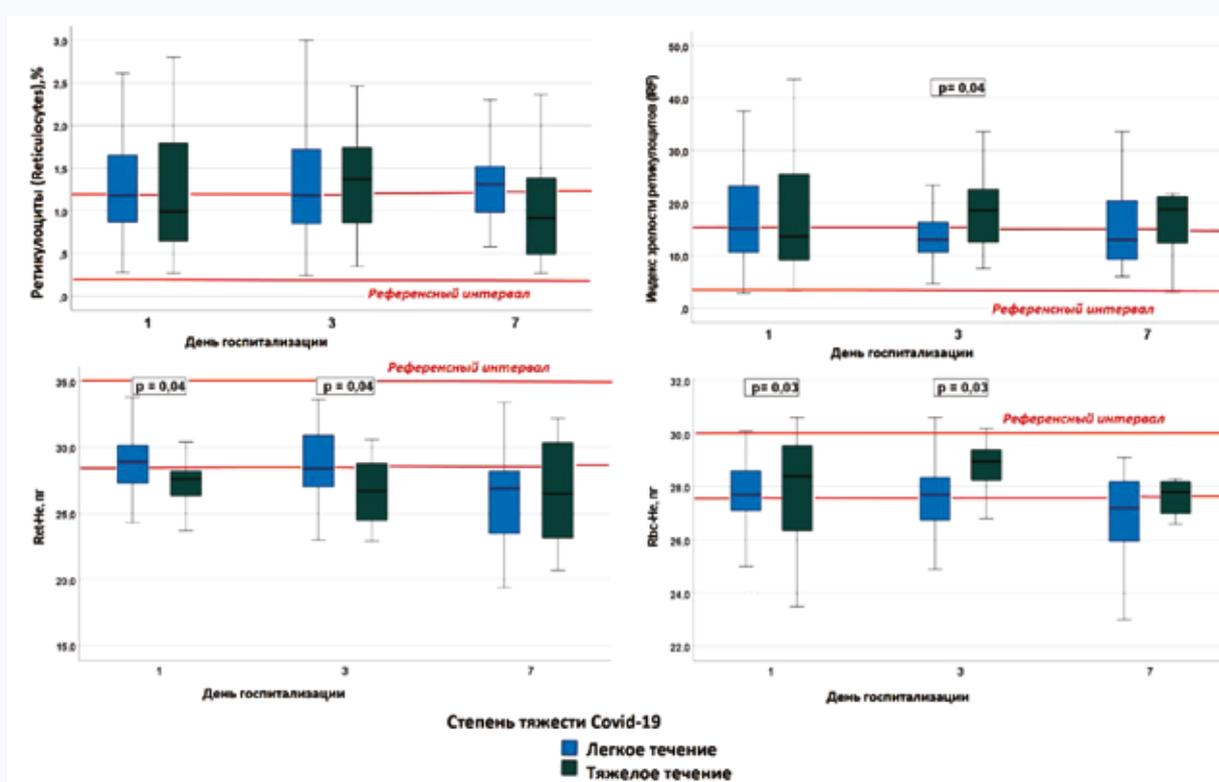


Рис. 4. Динамика количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, концентрации гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий, седьмой дни госпитализации
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 4. Dynamics of the number of reticulocytes, fraction of immature reticulocytes, hemoglobin in reticulocytes and erythrocytes in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization
Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Количество ядродержащих эритроцитов в крови пациентов с тяжелым течением болезни было значительно большим, чем у больных с легкой формой инфекции на всем протяжении наблюдения (рис. 5).

Значения Delta-Hb, отражающего разницу между количеством гемоглобина в эритроцитах и ретикулоцитах, показали значимые отличия при сравнении, и в группе с тяжелым течением данный показатель имел отрицательные значения, что означает недостаточную гемоглобинизацию ретикулоцитов, тогда как у пациен-

тов с легкой формой инфекции он был больше нуля (см. рис. 5).

Причина недостаточной гемоглобинизации ретикулоцитов, по-видимому, заключается в снижении биодоступного железа в сыворотке крови. Это подтверждается сниженной концентрацией сывороточного железа в обеих группах пациентов при повышенном уровне ферритина. Следует отметить значительное увеличение ферритина в группе пациентов с тяжелым течением по сравнению с группой благоприятного течения (табл. 3).

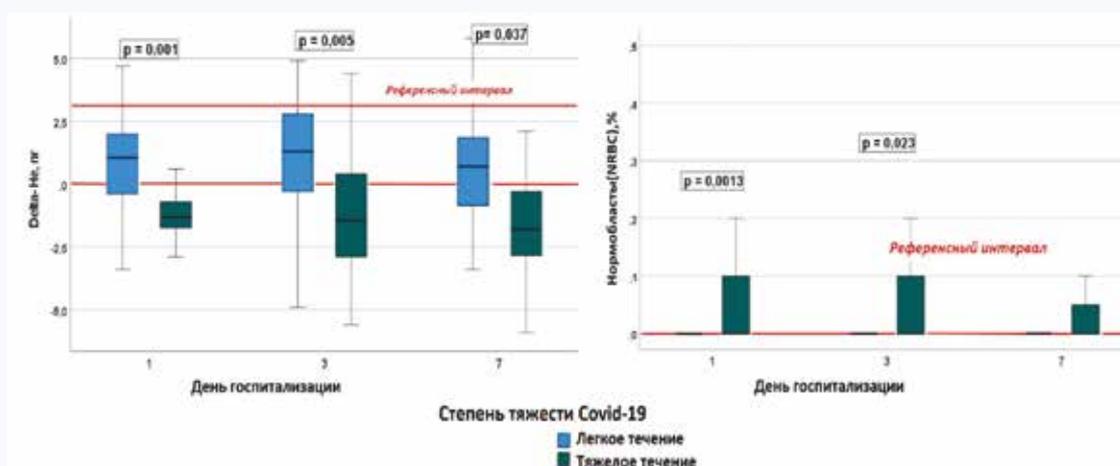


Рис. 5. Изменение количества Delta-Hb и нормобластов у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий и седьмой дни госпитализации

Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 5. Change in the number of Delta-Hb and normoblasts in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization

Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Таблица 3. Значения показателей обмена железа и С-реактивного белка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в первый день госпитализации

Table 3. Values of iron and novel coronavirus infection metabolism in patients with novel coronavirus infection on the first day of hospitalization

Показатели в первый день госпитализации	Референсный интервал	Легкая степень	Тяжелая степень	p
Железо, мкмоль/л	5,83–34,5	5,6 (4–8)	4,3 (2,7–6,1)	0,19
Ферритин, мкг/л	Муж.: 20–250 Жен.: 10–120	120 (101,3–301,4)	424 (132,5–603)	0,029
С-реактивный белок, мг/л	< 6	18,7 (7,9–56,2)	122,2 (48,6–197)	0,001

Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Изменение обмена железа, вероятно, связано с системным воспалительным ответом, что подтверждается отрицательной корреляционной связью С-реактивного белка с Delta-Hb ($R = -0,45$; $p = 0,001$) и сывороточным железом ($R = -0,3$; $p = 0,01$), а также положительной корреляционной связью между ферритином и С-реактивным белком ($R = 0,58$; $p = 0,003$).

Для того чтобы установить наиболее чувствительный параметр красной крови, позволяющий оценить клиническое течение НКИ, был проведен логистический ре-

грессионный анализ. Установлено, что нормобластемия увеличивает риск неблагоприятного течения болезни в 5 раз, отношение шансов (ОШ) 0,24 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,07–0,884). Анализ показал, что отрицательные значения Delta-Hb в 6 раз увеличивают шансы развития тяжелой степени НКИ, ОШ 6,2 (ДИ 95% 2–19) ($p = 0,002$).

А также данный параметр обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении тяжелого течения болезни (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика чувствительности и специфичности параметров клинического анализа крови в определении степени тяжести новой коронавирусной инфекции в первый день госпитализации пациентов

Table 4. Characteristics of the sensitivity and specificity of the parameters of a clinical blood test in determining the severity of novel coronavirus infection on the first day of hospitalization of patients

Независимая переменная	AUC	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Delta-Hb	0,76	0,63	0,88	0,008
Ret-He	0,63	0,35	0,9	0,323
Ретикулоциты %	0,6	0,3	0,9	0,14
Эритроциты	0,6	0,3	0,9	0,168
Индекс зрелости ретикулоцитов	0,6	0,28	0,9	0,342
Гемоглобин	0,53	0,2	0,8	0,289
MCH	0,2	0	0,5	0,675
Rbc-He	0,22	0	0,4	0,305

Примечание: AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, Delta-Hb – дельта гемоглобин, Ret-He – концентрация гемоглобина в ретикулоцитах, MCH – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, Rbc-He – концентрация гемоглобина в эритроцитах. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – ROC-анализ.

Обсуждение

Появление новых лабораторных тестов, облегчающих диагностику состояния пациента, играет важную роль в обеспечении своевременного лечения его заболевания. Данное исследование показало, что параметры клинического анализа красной крови, характеризующие ретикулоциты, можно использовать для стратификации пациентов с НКИ по степени тяжести.

У половины исследуемых пациентов диагностирована анемия в первый день госпитализации. Наши данные подтверждаются европейскими исследованиями, где распространенность анемии среди COVID-положительных пациентов составила 61% [5].

Среди больных с тяжелым течением анемия выявлялась чаще, чем у пациентов с легкой формой болезни, такие данные соотносятся с результатами метаанализа 189 исследований, проведенного P.E. Taneri и соавт. [2].

Одной из причин анемии, сопровождающей острую вирусную инфекцию, может быть дизэритропоэз. Дифференцировка и созревание клеток эритроидного ряда в костном мозге происходит под действием синтезирующегося в почках и печени эритропоэтина [6]. Хорошо известно, что продукция данного гормона клетками юкстагломерулярного аппарата снижается под действием провоспалительных цитокинов, количество которых значительно увеличивается в крови больных с тяжелой формой НКИ [7, 8]. Следовательно, одним из последствий системного воспалительного ответа, сопровождающегося гиперцитокинемией, может быть блокировка синтеза эритропоэтина, приводящая к гибели дифференцирующихся нормобластов в костном мозге и снижению количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови [9].

На третьи сутки госпитализации отмечено увеличение значения среднего объема эритроцита (MCV) в группе тяжелых пациентов, что, вероятно, связано с появлением в кровяном русле незрелых ретикулоцитов (IRF), объем которых, как известно, больше, чем эритроцитов. Это свидетельствует о восстановлении эритропоэза в ответ на противовоспалительную терапию.

Интересно, что значения медиан MCH и Rbc-Hb оказались большими в группе пациентов с тяжелым течением в сравнении с группой благоприятного течения. Это объясняется тем, что данные параметры характеризуют насыщение гемоглобином популяции эритроцитов, образованных до болезни (время жизни эритроцита составляет 3 мес.), и свидетельствуют о неинформативности данных показателей в оценке тяжести острого инфекционного процесса.

В целом исследование эритроцитарного компонента, клеточного состава крови пациентов с НКИ позволило получить следующую картину. В результате гиперактивности иммунной системы в ответ на внедрение вируса в организм возникала гиперцитокинемия, приводящая к снижению эритропоэтина. Эритро- и нормобласты в костном мозге не получали стимуляцию к дифференцировке, в результате чего погибали [6]. Это подтверждает снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина у больных, в особенности у тех, кто тяжело переносил инфекцию. К третьему дню на фоне противовоспалительной терапии включались механизмы, направленные на восстановление популяции эритроцитов, что подтверждалось увеличением количества незрелых форм ретикулоцитов и MCV. Изменения в группах легкого и тяжелого течения были практически однонаправленны,

но более выражены у больных, тяжело переносивших инфекцию.

Появление нормобластов в периферической крови ассоциировалось с тяжелым течением болезни. Патогенез нормобластемии при инфекционных заболеваниях на сегодняшний день остается неизвестным, но имеющиеся исследования свидетельствуют о влиянии гипоксии и провоспалительных интерлейкинов на ранний выход эритроидных предшественников в периферическую кровь [10, 11]. Возможно, что нормобласты раньше покидают костный мозг в результате незрелости рецепторного аппарата, возникающей из-за ускоренного синтеза эритроцитов [12]. Опубликованные работы на эту тему свидетельствуют о высокой прогностической способности нормобластемии относительно развития критического состояния пациентов с патологией, вызванной инфекцией [13].

Действие воспаления, вызванного инфекцией, на эритропоэз заключалось не только в изменении количества и морфологии эритроцитов, но и в нарушении синтеза гемоглобина. На основании сниженной концентрации сывороточного железа и гиперферритинемии можно предположить, что произошло нарушение синтеза гема, патогенез которого заключается в блокировке биодоступного железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы под действием гепсидина [5]. Согласно последним публикациям, концентрация данного гормона в крови больных НКИ положительно коррелирует с тяжестью заболевания. [14]. Все дело в том, что синтез гепсидина увеличивается под действием провоспалительных цитокинов, а именно IL-6, IL-1, TNF- α , концентрации которых значительно возрастают при тяжелом течении НКИ [15].

Изменение параметров Ret-Hb и Delta-Hb ярко характеризовало тяжелое течение НКИ. Данные показатели отражают гемоглобинизацию эритроцитов в предшествующие 2–3 дня (время жизни ретикулоцита), это делает возможным оценку состояния больного в режиме реального времени [16]. Значение гемоглобина ретикулоцитов (Ret-Hb) в группе тяжелых больных было ниже референсного интервала, а также меньше, чем в группе пациентов с благоприятным течением. Разница между значениями гемоглобина эритроцитов и ретикулоцитов (Delta-Hb) у пациентов с тяжелым течением имела отрицательные значения. Эти данные свидетельствуют о гипохромном характере анемии, тогда как стандартный MCH этого не показал. В крупном европейском исследовании, проведенном Й. Линссен и соавт., отмечалось прогрессивное падение значений Delta-Hb у пациентов в критическом состоянии на протяжении 14 дней, что подтверждает полученные нами результаты [17].

По результатам регрессионного анализа установлено, что наиболее полезным тестом в стратификации пациентов по степени тяжести НКИ был Delta-Hb. Его снижение до отрицательных значений характеризовало тяжелое течение инфекции и отрицательно коррелировало с показателями C-реактивного белка.

Заключение

Таким образом, установлено, что у исследуемых пациентов развивалась анемия, которая имела нормоцитарный, норморегенераторный характер с тенденцией к гипохромии. Тяжелое течение болезни уже в первый день наблюдения характеризовалось снижением гемоглобинизации ретикулоцитов, что проявлялось уменьшением значений Delta-Hb. Данный параметр характеризует

интенсивность воспалительного процесса, и его можно использовать для быстрой стратификации клинического состояния пациентов, так как его измерение не требует

дополнительного забора крови и других манипуляций, поскольку выполняется одновременно с общим клиническим анализом крови.

Литература / References

- World Health Organization. Updated strategy fight against COVID-19. Geneva: WHO; 2020. URL: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/COVID19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19\(02.10.2023\)](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/COVID19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19(02.10.2023)).
- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6–16.
Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
- Tao Z., Xu J., Chen W., Yang Z., Xu X., Liu L. et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1478–1488. DOI: 10.1002/jmv.26444.
- Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N., Lenti M.V., Barteselli C., Merli S. et al. Anemia in patients with COVID-19: Pathogenesis and clinical significance. *Clin. Exp. Med.* 2021;21(2):239–246. DOI: 10.1007/s10238-020-00679-4.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. М.: Триада, 2016:368.
Lugovskaya S.A., Pochtar M.E. Atlas of Hematology. M.: Triada, 2016:368. (In Russ.).
- Jelkmann W.E., Fandrey J., Frede S., Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994;718:300–309; discussion 309–311.
- Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камиллова Т.А., Макаренко С.В., Мосенко С.В. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2021;(1(78)):89–95.
Anisenkova A.Yu. Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A., Makarenko S.V., Mosenko S.V. et al. Cytokine storm in COVID-19 (scientific review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2021;(1(78)):89–95. (In Russ.). DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.

- Ehrenreich H., Weissenborn K., Begemann M., Busch M., Vieta E., Miskowiak K.M. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol. Med.* 2020;26:58. DOI: 10.1186/s10020-020-00186-y.
- Stachon A., Bolulu O., Holland-Letz T., Krieg M. Association between nucleated red blood cells in blood and the levels of erythropoietin, interleukin 3, interleukin 6, and interleukin 12p70. *Shock*. 2005;24(1):34–39. DOI: 10.1097/01.shk.0000164693.11649.91.
- Ward H.P., Holman J. The association of nucleated red cells in the peripheral smear with hypoxemia. *Ann. Intern. Med.* 1967;67(6):1190–1194. DOI: 10.7326/0003-4819-67-6-1190.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Лекция 1. Эритропоэз и его регуляция. Общие характеристики эритроцитов, их свойств и функций. *Успехи современного естествознания*. 2015;(1–2):325–328.
Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Lecture 1. Erythropoiesis and its regulation. General characteristics of erythrocytes, their properties and functions. *Successes of modern natural science*. 2015;(1–2):325–328. (In Russ.). URL: [https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=3484\(02.10.2023\)](https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=3484(02.10.2023)).
- Jenkins P.M., Al Daoud F., Mercer L., Scholten D., Wong K., Perinjelil V. et al. The presence of nucleated red blood cells as an indicator for increased mortality and morbidity in burn patients. *J. Burn. Care Res.* 2021;42(6):1210–1214. DOI: 10.1093/jbcr/irab035.
- Peng D., Gao Y., Zhang L., Liu Z., Wang H., Liu Y. The relationship between hepcidin-mediated iron dysmetabolism and COVID-19 severity: A meta-analysis. *Front. Public Health.* 2022;10:881412. DOI: 10.3389/fpubh.2022.881412.
- Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med. Clin. English, Spanish*. 2021;156(5):235–242. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.07.035.
- Chinudomwong P., Binyasing A., Trongsakul R., Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020;34(6):e23225. DOI: 10.1002/jcla.23225.
- Linssen J., Ermens A., Berrevoets M., Seghezzi M., Previtali G., van der Sar-van der Brugge S. et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. 2020;9:e63195. DOI: 10.7554/eLife.63195.

Информация о вкладе авторов

Слесарева Т.А., Груздева О.В. разработали концепцию исследования, занимались сбором и оформлением базы данных, статистической обработкой полученной информации, написанием рукописи, ее редакцией и оформлением.

Кузьмина А.А. собирала биологический материал, проводила лабораторные исследования, занималась сбором и оформлением базы данных.

Алексеенко А.В., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С. предоставили клинические данные о пациентах.

Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г. систематизировали клиническую информацию о пациентах, участвовали в статистической обработке данных.

Тарасова О.Л. редактировала рукопись, утвердила окончательный вариант статьи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information on author contributions

Slesareva T.A., Gruzdeva O.V. fundamental research, data collection and processing, statistical processing of obtained information, manuscript writing, editing and designing.

Kuzmina A.A. biological material collection, database research, collection and registration of laboratory data.

Alekseenko A.V., Bazdyrev E.D., Hoffman L.S. patient data providing.

Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G. clinical data systematization.

Tarasova O.L. manuscript editing, approval of the final selection of the article.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна, аспирант кафедры патологической физиологии, КемГМУ Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ КККД, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-0749-4093>.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Information about the authors

Tamara A. Slesareva, Graduate Student, Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University; Doctor, Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-0749-4093>.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Кузьмина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ КККД, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4807-7686>.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Алексеев Алексей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, ГБУЗ КККД, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-8866-886X>.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Тарасова Ольга Леонидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-7992-645X>.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отделения диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Белик Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Учасова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-4321-8977>.

E-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: edb624@mail.ru.

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог, ГАУЗ КОКБ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследования гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ; заведующий кафедрой медицинской биохимии, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Слесарева Тамара Александровна**, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Поступила 28.07.2023;
рецензия получена 25.09.2023;
принята к публикации 16.10.2023.

Anastasia A. Kuzmina, Doctor, Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4807-7686>.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Alexey V. Alekseenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-8866-886X>.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Olga L. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-7992-645X>.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Yuliya A. Dyleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Ekaterina V. Belik, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Evgenia G. Uchasova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-4321-8977>.

E-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

Evgeniy D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: edb624@mail.ru.

Lyudmila S. Gofman, Pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Tamara A. Slesareva**, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Received 28.07.2023;
review received 25.09.2023;
accepted for publication 16.10.2023.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>
УДК 616.61-002.2-053.2

Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек

О.А. Седашкина¹, А.В. Колсанов¹, С.И. Карась²

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России),
443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Информация о состоянии здоровья детей с нефрологической патологией включает множество проявлений нарушения функциональных систем. Однако ранняя диагностика хронических заболеваний почек (ХЗП) осуществляется редко в силу отсутствия надежных ранних факторов риска этого процесса.

Цель исследования: анализ связи анамнестических признаков, результатов лабораторных и генетических исследований с хроническим течением заболевания почек у детей для выявления потенциальных факторов риска.

Материал и методы. Данные получены из одноцентрового ретроспективного когортного исследования (2011–2022 гг.). В основную группу включены 128 детей с ХЗП в возрасте от 1 года до 17 лет. Группу сравнения составили 30 детей аналогичного возраста без диагностированной патологии почек. Дети двух групп статистически значимо не различались по полу и возрасту. Оценена информативность более 150 признаков, в том числе анамнестических, состояния здоровья матери в период беременности, антенатальных и перинатальных факторов, особенностей развития ребенка и манифестации заболевания, результатов клинических, лабораторных, генетических методов исследования. Комплексный подход к исследованию включал методы проверки гипотез о статистической значимости различий показателей, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ. Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11, программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (Москва, Россия).

Результаты. Наследственная отягощенность в отношении нефрологической патологии в семье, неблагоприятное течение беременности (анемия, токсикоз I половины), акушерская и соматическая патология у матери, возраст матери на момент родов ассоциированы с последующим развитием ХЗП. Наличие эритроцитов в моче и суточная потеря белка выявлены только в группе детей с ХЗП. В этой группе чаще встречалось снижение количества эритроцитов в крови, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), аллергия в раннем возрасте, отиты, персистирующие вирусно-бактериальные инфекции, ряд признаков дисплазии соединительной ткани (сандалевидная щель, плоскостопие, повышенная эластичность кожи, выраженная венозная сеть). Основная группа статистически значимо отличалась от группы сравнения по ряду генетических маркеров. Можно предположить, что полиморфизмы *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T* связаны с предрасположенностью к ХЗП, а продукты полиморфизмов *AGT1 Thr174Met*, *AGT2 Met235Met*, *R1 AGT2 C1166C*, *NO3 T786T* могут обладать протективным действием в отношении развития ХЗП. ROC-анализ подтвердил диагностическую роль наличия эритроцитов в моче и суточной потери белка.

Заключение. Факторы риска хронического течения заболеваний почек, выявленные в данной работе, можно использовать для разработки программных средств поддержки принятия врачебных решений по раннему выявлению детей с риском прогрессирования заболевания.

Ключевые слова:	хроническое течение заболеваний почек у детей; факторы риска; регрессионный анализ; ROC-анализ; генетический полиморфизм.
Финансирование:	исследование не имело финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования согласован с этическим комитетом 12.04.2023 г. (выписка из протокола заседания комитета по биоэтике при СамГМУ № 263). Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания законным представителем пациента или детьми старше 14 лет информированного добровольного согласия на проведение обследования ребенка и обработку персональных данных.

✉ Седашкина Ольга Александровна, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Для цитирования:

Седашкина О.А., Колсанов А.В., Карась С.И. Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):115–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>.

Characteristics of risk factors and molecular genetic parameters in children with chronic kidney disease

Olga A. Sedashkina¹, Alexander V. Kolsanov¹, Sergey I. Karas²

¹ Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (SamSMU), 89, Chapayevskaya Street, Samara, 443099, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Information about the health status of children with nephrological pathology includes many manifestations of functional system disorders. However, early diagnosis of chronic kidney disease (CKD) is rarely carried out due to the lack of reliable predictors of this process.

The aim: To analyze the association of anamnestic signs, laboratory and genetic research results with chronic kidney disease in children to identify potential predictors of the disease.

Material and Methods. The data were obtained from a single-center retrospective catamnestic cohort study (2011–2022). The main group included 128 children with chronic kidney disease aged 1 to 17 years. The comparison group consisted of 30 children without diagnosed kidney pathology aged from 1 to 17 years. There were no statistically significant differences in sex and age between the two groups. The informative value of more than 150 features, including anamnestic ones, the state of the mother's health during pregnancy, antenatal and perinatal factors, features of the child's development and manifestation of the disease, the results of clinical, laboratory, and genetic research methods were evaluated. An integrated approach to the study included methods for hypotheses testing on statistical significance of indicators differences, regression analysis, and ROC analysis.

Results. Hereditary burden of nephrological pathology in the family, unfavorable course of pregnancy (anemia, toxicosis of the first half), obstetric and somatic pathology in the mother, the serial number of childbirth are associated with the subsequent development of CKD. Erythrocytes in the urine and daily protein loss were detected only in the group of children with CKD. In this group, a decrease in the number of red blood cells, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), allergies at an early age, otitis media, persistent viral and bacterial infections, and a number of signs of connective tissue dysplasia were more common. The main group statistically significantly differed from the comparison group by a number of polymorphic genetic markers. It can be assumed that the polymorphisms *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T* are associated with a predisposition to CKD, and the products of polymorphisms *AGT1 Thr174Met*, *AGT2 Met235Met*, *R1 AGT2 C1166C*, *NO3 T786T* may have a protective effect according to development of CKD.

Conclusion. The risk factors for CKD identified in this study can be used to develop software to support medical decision making for early detection of children at high risk of disease progression.

Keywords: chronic kidney disease in children; risk factors; regression analysis; ROC analysis; genetic polymorphism.

Funding: the study did not have financial support.

Compliance with ethical standards: the protocol of the study was agreed with the Ethics Committee on 04/12/2023 (extract from the minutes of the meeting of the Bioethics Committee at SamSMU No. 263). The inclusion of patients in the study was carried out after the signing by the legal representative of the patient or children over 14 years of age of informed voluntary consent to conduct a child examination and personal data processing.

For citation: Sedashkina O.A., Kolsanov A.V., Karas S.I. Characteristics of risk factors and molecular genetic parameters in children with chronic kidney disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):115–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>.

Введение

Хроническая болезнь почек – понятие собирательное, наднозологическое, которое сигнализирует врачу о непрерывно протекающем процессе склероза и фиброза почечной ткани, приводящем к потере функции и гибели почек [1]. Основанием для заключения о хронической болезни почек является информация о наличии повреждения почек или снижении скорости клубочковой фильтрации менее определенного уровня в четко установленный промежуток времени. Хроническая болезнь почек отражает наличие факторов, значимых для развития или прогрессирования заболевания, и универсальных для всех нефропатий механизмов формирования нефросклероза [2].

Для развития и прогрессирования хронической болезни почек имеют значение следующие факторы [1]:

- аномалии органов мочевой системы;
- частые рецидивы заболевания или его непрерывно-рецидивирующее течение;
- генеалогические и генетические особенности человека;
- метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперурикемия и др.);
- артериальная гипертензия;
- нарушение почечного кровотока и резистентности периферических сосудов в почках;
- эндотелиальная дисфункция;
- низкая масса тела при рождении;
- нефротоксичные препараты;
- дефицит витамина Д и др.

Наибольший «вклад» в хроническую болезнь почек детского возраста вносит вторичный пиелонефрит, развившийся на фоне аномалии почек и мочевых путей, которую E. Yerkes и H. Nishimura в 1998 г. назвали САКУТ-синдромом [3]. Возникновению хронической болезни почек при вторичном пиелонефрите у детей с врожденными пороками развития мочевой системы способствует нарушение не только уродинамики, но и гемодинамики, особенно микроциркуляции, приводящей к оседанию и размножению микроорганизмов в межтканевой ткани органа.

С другой стороны, в генезе формирования хронического пиелонефрита имеет значение дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса. Это может приводить к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях [4]. Дисплазия соединительной ткани с высокой частотой выявляется у детей с почечной патологией [5], поэтому факторами риска развития пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения [6]. Развитию пиелонефрита при дисплазии соединительной ткани может способствовать наличие изменений сосудистой стенки, так как при этой патологии выявляются особенности функционального состояния сосудов среднего и мелкого калибра, обусловленные аневризмами почечных сосудов. Описано также влияние ангиотензина на формирование врожденных аномалий почек и мочевыводящего тракта у мышей и у человека [7].

Современная нефрология активно развивается благодаря достижениям генетики, позволяющей лучше по-

нимать патологические изменения, обусловленные генетическими нарушениями. Клинически они проявляются преимущественно гематурией и протеинурией, артериальной гипертензией или гипотонией, кистозными изменениями (аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью, нефронофтизом) [5, 8]. Все шире в нефрологическую клинику входят методы молекулярно-генетических исследований. В настоящее время не вызывает сомнения, что механизмы прогрессирования хронической болезни почек зависят от генетических факторов. К сожалению, работ по данной теме мало, они выполнены на небольших выборках, поэтому зачастую результаты противоречивы и стимулируют к дальнейшим исследованиям.

Стратегическим направлением наших исследований является разработка информационной модели хронической болезни почек у детей и информационной системы для оценки индивидуального риска развития этого заболевания. Несмотря на быстрое развитие этого направления, ранняя диагностика хронической болезни почек остается редкой, что обосновывает поиск надежных предикторов данного заболевания. Нами сделана попытка охарактеризовать факторы риска хронического течения заболевания почек у детей для дальнейшего поиска потенциальных предикторов хронической болезни почек. Для этого необходимо оценить информативность каждого из факторов риска: анамнестических признаков, состояния здоровья матери в период беременности, антенатальных и перинатальных факторов, особенностей развития ребенка и манифестации заболевания, результатов клинических, лабораторных, генетических методов исследования.

Цель исследования: анализ связи анамнестических признаков, результатов лабораторных и генетических исследований с хроническим течением заболевания почек у детей для выявления факторов риска заболевания.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета (ректор – профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор РАН А.В. Колсанов), на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина» (главный врач – профессор С.Ю. Пушкин) и генетической лаборатории ГБУЗ СО «МСЧ № 2», Самара (заведующий – С.А. Шавкунов). До начала формирования материалов исследования проведен расчет достаточного количества детей в выборке больных хронической болезнью почек по методике N. Fox (2007) [9]. Минимальный объем необходимой выборки составил 88 человек.

В исследовании участвовали 158 детей. Основная группа включала 128 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, 88 девочек (68,8%) и 40 мальчиков (31,2%) с установленным хроническим заболеванием почек (ХЗП). В группу сравнения вошли 30 детей аналогичного возраста, 18 девочек (60,0%) и 12 мальчиков (40,0%) без диагностированной патологии почек. Медиана возраста в основной группе составила 6 [5,0; 8,0] лет, в группе сравнения – 5 [5,0; 6,75] лет. Дети статистически значимо не различались по полу и возрасту.

В клинической картине ХЗП всегда наблюдался мочевой синдром, но часто отмечались неспецифические симптомы: хроническая интоксикация (60%),

рецидивирующие боли в животе (53,8%), микционные нарушения (46,3%), мышечная слабость (28,8%), реже – положительный симптом Пастернацкого (25%), повышение артериального давления (12,5%), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с sakut-синдромом физическое развитие было дисгармоничным, выявлен дефицит массы тела. При первичной и вторичной гломерулярной патологии часто наблюдаются интоксикация (85,9%), астенический (94,1%), диспепсический (84,7%), абдоминальный (57,6%) синдромы.

Нозологический диагноз верифицировался по диагностическим критериям современной классификации болезней почек на основе жалоб больных, данных анамнеза, совокупности и выраженности основных клинических симптомов и синдромов, результатов специальных исследований. Для диагностики использован ряд клинических рекомендаций, утвержденных МЗ РФ (2012, 2021), а также Союзом педиатров России. Кроме того использована международная классификация KDIGO 2003, 2012, 2021 гг. и Международная статистическая классификация болезней X пересмотра.

Проведен анализ медицинской документации детей за 2011–2021гг. – истории развития новорожденных (форма 097/у), истории болезни детей (форма № 003/у), амбулаторные карты (форма № 112). Всем детям проведено комплексное нефрологическое и урологическое обследование, выполнены клинические, биохимические исследования крови и мочи, генетическое исследование полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальных факторов, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли.

База данных обеих групп детей включает более 150 признаков, в том числе анамнестические, перинатальные, клинические, лабораторные (клинические и биохимические исследования крови и мочи с применением разных методик разового и суточного забора материала), генетические, иммунологические. Первичное формирование базы данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365).

После завершения формирования базы данных количественные показатели проверены на соответствие нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка). Поскольку распределение большинства признаков не соответствовало нормальному, для описания распределений использовалась медиана и квартили, $Me [Q_1; Q_3]$. Для проверки гипотез о статистической значимости различий показателей в двух несвязанных выборках применен U -критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта качественных признаков использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Простой и множественный логистический регрессионный анализ применен для выявления предикторов хронической болезни почек, поскольку независимые переменные могли быть и категориальными, и количественными. Для оценки диагностической эффективности, точки разделения и операционных характеристик признаков использован ROC-анализ. Принят критический уровень статистической значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11, программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (Москва, Россия).

Результаты

В таблице 1 приведены результаты сравнения качественных переменных у детей двух групп. В семьях всех детей группы сравнения отсутствовала наследственная отягощенность нефрологической или обменной патологией в первом и втором поколениях. Однако данная отягощенность была выявлена в 77,3% у детей основной группы. Существенную информацию для прогнозирования хронического течения заболевания почек дает то, в каких по счету родах на свет появился ребенок: с хроническим течением заболевания ассоциированы очень ранние или поздние роды. Дети с ХЗП в 54,7% случаев появились на свет в четвертых или пятых родах, в группе сравнения таких детей не было.

Таблица 1. Сравнение качественных переменных у детей двух групп

Table 1. Comparison of qualitative variables in children of two groups

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
Анамнез жизни, антенатальные факторы				
Наследственная отягощенность	99 (77,3)	0 (0)	< 0,001	205,75 [12,21; 3467,52]
Токсикоз I половины беременности	79 (61,7)	3 (10,0)	< 0,001	14,51 [4,18; 50,39]
Анемия во время беременности	90 (70,3)	3 (10,0)	< 0,001	21,32 [6,1; 74,54]
Сочетанная патология у матери	87 (68,0)	3 (10,0)	< 0,001	19,1 [5,48; 66,62]
Порядковый номер родов:				
1–3	54 (45,4)	30 (100,0)	< 0,001	4,5 [1,0; 5,0]
4–5	70 (54,7)	0 (0)		
Период раннего детства				
Аллергия в раннем возрасте	43 (33,6)	3 (10,0)	0,013	4,55 [1,31; 15,85]
Отиты	53 (41,4)	3 (10,0)	0,001	6,36 [1,83; 22,06]
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	37 (28,9)	3 (10,0)	0,036	3,66 [1,05; 12,81]
Признаки дисплазии соединительной ткани				
Сандалевидная щель	60 (46,9)	3 (10,0)	< 0,001	7,94 [2,29; 27,5]
Плоскостопие	56 (43,8)	3 (10,0)	< 0,001	7,0 [2,02; 24,26]
Астеническое телосложение	98 (76,6)	3 (10,0)	< 0,001	29,4 [8,33; 103,75]
Повышенная эластичность кожи	39 (30,5)	3 (10,0)	0,022	3,94 [1,13; 13,76]
Венозная сеть	50 (39,1)	3 (10,0)	0,002	5,77 [1,66; 20,03]

Окончание табл. 1
End of table 1

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
Наличие полиморфных маркеров генов				
AGT1 Thr174Thr	100 (78,1)	17 (57,0)	0,021	2,73 [1,18; 6,29]
AGT1 Thr174Met	26 (20,3)	13 (43,0)	0,017	0,33 [0,14; 0,76]
AGT1 Met174Met	3 (2,3)	0 (0%)	NS	1,7 [0,09; 33,79]
AGT2 Met235Met	34 (26,6%)	13 (43,0%)	0,079	0,47 [0,21; 1,07]
AGT2 Met235Thr	57 (44,5%)	13 (43,0%)	NS	1,05 [0,47; 2,34]
AGT2 Thr235Thr	38 (29,7%)	4 (13,0%)	NS	2,74 [0,89; 8,39]
R1 AGT2 A1166A	80 (62,5)	15 (50,0)	NS	1,67 [0,75; 3,72]
R1 AGT2 A1166C	45 (35,2)	10 (33,0)	NS	1,08 [0,47; 2,51]
R1 AGT2 C1166C	3 (2,3)	5 (17,0)	0,007	0,12 [0,03; 0,53]
NO3 C786C	6 (8,0)	1 (3,0)	NS	2,49 [0,29; 21,61]
NO3 C786T	46 (61,0)	9 (30,0)	0,005	3,58 [1,45; 8,86]
NO3 T786T	26 (34,0)	20 (67,0)	0,002	0,26 [0,11; 0,64]
IL4 C598C	73 (57,0)	19 (63,0)	NS	0,77 [0,34; 1,75]
IL4 C598T	45 (35,2)	9 (30,0)	NS	1,27 [0,54; 3,0]
IL4 T598T	10 (7,8)	2 (7,0)	NS	1,19 [0,25; 5,74]

Примечание: NS – не значимо.

Беременность у матерей детей основной группы имела менее благоприятное течение: токсикоз первой половины беременности наблюдался в 61,7% случаев против 10,0% в группе сравнения ($p < 0,001$; ОШ = 14,51); анемия (70,3 против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ = 21,32); сочетание акушерской и соматической патологии (68,0 против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ = 19,1).

Аллергические реакции встречались в основной группе детей в 3 раза чаще (33,6 против 10,0%, $p = 0,013$; ОШ = 4,55), отиты в раннем возрасте – в 4 раза чаще (41,4 против 10,0%, $p = 0,001$; ОШ = 6,3). Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция в основной группе наблюдалась в 28,9% случаев против 10,0% в группе сравнения ($p = 0,036$; ОШ = 3,66); значительно чаще дети основной группы имели астеническое телосложение (76,6 против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ = 29,4). Для детей с ХЗП характерен ряд признаков дисплазии соединительной ткани: сандалевидная щель (46,9 против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ = 7,94), плоскостопие (43,8 против 10,0%, $p = 0,001$; ОШ = 7,0), повышенная эластичность кожи (30,5 против 10,0%, $p = 0,022$; ОШ = 3,94), выраженная венозная сеть (39,1 против 10,0%, $p = 0,002$; ОШ = 5,77).

Анализ связи генетических полиморфизмов с ХЗП заслуживает отдельного рассмотрения. Основная группа статистически значимо отличалась от группы сравнения по ряду полиморфных маркеров: *AGT1 Thr174Thr* в основной группе встречался в 78,1 против 57,0% в группе сравнения (ОШ = 2,73; $p < 0,021$); *AGT1 Thr174Met* в 20,3 против 43,0% (ОШ = 0,33; $p = 0,017$); *R1 AGT2 C1166C* в 2,3 против 17,0% (ОШ = 0,12; $p = 0,007$); *NO3 C786T* в 61,1 против 30,0% (ОШ = 3,58; $p = 0,005$); *NO3 T786T* в 34,0 против 67,0% (ОШ = 0,26; $p = 0,002$).

Распределения ряда полиморфных маркеров (*G308A* гена *TNF*, *D/D* гена *ACE*, *Lys198Asn* гена *END*, *C598T* гена *IL4*, *Met235Thr* гена *AGT2*) в обеих исследованных группах были схожи, однако для полиморфного маркера *Thr235Thr* гена *AGT2* наблюдалась тенденция к накоплению в основной группе, а для полиморфного маркера *Met235Met* гена *AGT2* – в группе сравнения.

В таблице 2 приведены результаты сравнения количественных признаков в двух группах детей и результаты

проверки гипотезы об их принадлежности к одной генеральной совокупности. В крови детей с ХЗП выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов и ускорению скорости оседания эритроцитов (СОЭ), увеличению количества антистрептолизина-О (АСЛО) по сравнению с группой детей без патологии почек. Но данные показатели оставались в пределах референсных значений. В моче детей из группы сравнения не обнаружены эритроциты и белок, а у детей основной группы в моче выявлен белок, оценена его суточная потеря, присутствуют эритроциты.

Таблица 2. Сравнение количественных переменных у детей двух групп

Table 2. Comparison of quantitative variables in children of two groups

Переменные	Основная группа, n = 128	Группа сравнения, n = 30	p
Лабораторные исследования крови			
Эритроциты	4,51 [4,17; 4,75]	4,62 [4,5; 4,92]	0,027
СОЭ	6,0 [3,0; 9,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,002
АСЛО	58,6 [19,8; 88,25]	21,65 [2,32; 68,68]	0,059
Лабораторные исследования мочи			
Белок разовой порции мочи	0,24 [0,07; 0,42]	0	< 0,001
Эритроциты	2,0 [0,0; 4,0]	0	< 0,001
Суточная потеря белка	0,13 [0,04; 0,49]	0	< 0,001

Примечание: значения представлены в виде $Me [Q_1, Q_3]$

Для подтверждения выбора признаков, связанных с хроническим течением заболевания почек, мы решили также использовать логистическую регрессию (табл. 3). Согласно результатам однофакторного анализа, статистически значимо с ХЗП связан ряд признаков дисплазии соединительной ткани (сандалевидная щель, плоскостопие, астеническое телосложение, повышенная эластичность кожи, венозная сеть), аллергия и отиты в раннем возрасте, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция у детей. В детерминации ХЗП также могут принимать участие такие независимые переменные, как лабораторные показатели (СОЭ, количество эритроцитов

крови), ряд полиморфизмов генов *AGT1*, *AGT2*, *R1 AGT2*, *NO3*. На основе этих результатов можно предположить провакативную роль в патогенезе ХЗП продуктов, кодируемых генотипами *AGT1 Thr174Thr*, *NO3 C786T*. Напротив, весьма интересна возможная протективная роль продуктов генотипов *AGT1 Thr174Met*, *NO3 T786T* и *R1 AGT2 C1166C*. Несмотря на ограниченную информативность однофакторного регрессионного анализа, эти результаты могут дополнительно обосновать выбор предикторов для более сложных прогностических моделей.

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа потенциальных факторов риска/протекторов хронических заболеваний почек

Table 3: One-factor regression analysis of potential risk factors/protectors for CKD

Факторы	Коэффициент β	Отношение шансов [ДИ]	Коэффициент детерминации R^2
Эритроциты крови	-1,45	0,235 [0,069; 0,794]	0,040
СОЭ	0,219	1,245 [1,064; 1,456]	0,085
AGT1 Thr174Thr	1,005	2,732 [1,185; 6,294]	0,035
AGT1 Thr174Met	-0,97	0,379 [0,17; 0,846]	0,035
R1 AGT2 C1166C	-2,12	0,12 [0,027; 0,535]	0,051
NO3 C786T	1,275	3,579 [1,446; 8,855]	0,065
NO3 T786T	-1,347	0,26 [0,106; 0,636]	0,073
Токсикоз I половины	2,675	14,512 [4,178; 50,388]	0,189
Анемия при беременности	3,059	21,306 [6,097; 74,52]	0,253
Сочетанная соматическая и акушерская патология у матери	2,95	19,106 [5,476; 66,607]	0,234
Аллергия в раннем возрасте	1,516	4,554 [1,307; 15,858]	0,050
Отиты в раннем возрасте	1,85	6,36 [1,834; 22,056]	0,080
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	1,297	3,658 [1,046; 12,805]	0,035
Сандалевидная щель	2,072	7,941 [2,293; 27,504]	0,105
Плоскостопие	1,946	7,001 [2,02; 24,259]	0,090

Окончание табл. 3
End of table 3

Факторы	Коэффициент β	Отношение шансов [ДИ]	Коэффициент детерминации R^2
Астеническое телосложение	3,381	29,4 [8,331; 103,747]	0,311
Повышенная эластичность кожи	1,372	3,943 [1,129; 13,776]	0,040
Венозная сеть	1,753	5,772 [1,662; 20,027]	0,070

Согласно результатам, приведенным в таблице 3, дальнейший анализ целесообразно сосредоточить на патологии матери во время беременности, ряде генетических полиморфизмов и признаках дисплазии соединительной ткани. Однако множественный логистический регрессионный анализ показал, что сочетанными факторами риска хронического течения заболевания почек являются порядковый номер родов ($\beta = 3,032$; $p < 0,001$), астеническое телосложение ($\beta = 11,236$; $p < 0,001$), количество эритроцитов крови ($\beta = -2,445$; $p < 0,001$). Интерпретировать такой результат затруднительно.

Проведя ROC-анализ, мы проверили гипотезу о том, могут ли какие-либо из факторов риска хронического течения заболеваний почек иметь самостоятельное значение в диагностике этого заболевания (табл. 4). Формально, наличие эритроцитов в моче (AUC = 0,852) и суточная потеря белка с мочой (AUC = 0,93) без учета взаимодействия с другими симптомами обеспечивают надежную классификацию детей на две группы с достаточно высоким качеством. Это достигается за счет максимальной специфичности, сочетающейся с умеренной чувствительностью. СОЭ как следствие изменения реологических свойств крови, расстройства микроциркуляторных процессов и эндотелиальной дисфункции также может быть кандидатом в ранние факторы риска ХЗП. Однако в предположении о диагностической значимости только этой переменной площадь под ROC-кривой имеет не столь большое значение – 0,686 в точке отсечения 5 мм/ч (чувствительность – 53,9%, специфичность – 70%).

В сводной таблице 5 представлены результаты комплексного анализа факторов риска ХЗП разными статистическими методами. Сравнивая группы факторов риска, нужно отметить значительную роль особенностей протекания беременности и патологии матери в дальнейшем развитии нефрологической патологии детей с формированием ХЗП. Особенности генетического полиморфизма также могут использоваться для оценки прогноза развития ХЗП.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа разделяющих переменных

Table 4. ROC analysis of the cut-off variables

Переменная	ROC-AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Эритроциты в моче	0,852 [0,818; 0,884]	57,0 [50,0; 64,5]	100,0 [100,0; 100,0]
Суточная потеря белка	0,930 [0,906; 0,956]	85,9 [81,1; 91,1]	100,0 [100,0; 100,0]
СОЭ	0,686 [0,608; 0,760]	53,9 [46,9; 61,2]	70,0 [55,9; 83,3]

Таблица 5. Результаты комплексного анализа факторов риска/протекторов хронических заболеваний почек

Table 5. Results of complex analysis of risk factors/protectors for CKD

Предикторы	Статистическая значимость различий в группах	ROC-анализ	Однофакторная логистическая регрессия
Наследственная отягощенность	+++	–	–
Порядковый номер родов	+++	–	–

Окончание табл. 5
End of table 5

Предикторы	Статистическая значимость различий в группах	ROC-анализ	Однофакторная логистическая регрессия
Токсикоз I половины беременности	+++	–	+++
Анемия во время беременности	+++	–	+++
Сочетанная патология у матери	+++	–	+++
Аллергия в раннем возрасте	++	–	++
Отиты	+++	–	++
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	++	–	++
Признаки дисплазии соединительной ткани	++	–	++
Эритроциты крови	++	–	++
СОЭ	++	++	+
Белок в разовой порции мочи	+++	–	–
Эритроциты в моче	+++	+++	++
Суточная потеря белка	+++	+++	–
Наличие полиморфизмов			
AGT1 Thr174Thr	+	–	++
AGT1 Thr174Met	++	–	++
R1 AGT2 C1166C	++	–	+++
NO3 C786T	++	–	+++
NO3 T786T	++	–	+++

Примечание: [+++] – сильная обоснованность предикторного фактора: $p < 0,001$ или $ОШ < 0,3$ или $ОШ > 3$ или $ROC-AUC > 0,8$; [++] – средняя обоснованность предикторного фактора, $p < 0,01$ или $ОШ < 0,5$ или $ОШ > 2$ или $ROC-AUC$ от 0,7 до 0,8; [+] – слабая обоснованность предикторного фактора, $p < 0,05$.

Обсуждение

Фактически нами осуществлен скрининг значительного количества признаков на роль кандидата для включения в нечеткие множества факторов риска (либо протекторов) хронического течения заболеваний почек. Обсуждение меры принадлежности к этому множеству мы оставим для дальнейших работ, но проведенный комплексный статистический анализ предлагает варианты для выбора. Суммируя результаты исследования, можно выделить группу признаков-кандидатов (см. табл. 5). Бесспорна необходимость включения в список предикторов обнаружение белка и/или эритроцитов в моче и наследственной отягощенности нефрологической патологией – эти признаки отсутствуют у детей группы сравнения. Увеличение СОЭ и содержание эритроцитов в крови тоже являются важными факторами для диагностики хронического заболевания почек. В настоящей работе выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов и ускорению СОЭ у детей основной группы, но эти показатели все же сохранялись в пределах референсных значений.

При заданном уровне статистической значимости ($p < 0,05$) нами использованы следующие минимальные критерии скрининга исследованных признаков:

- различие в основной группе и группе сравнения,
- доверительный интервал ОШ не захватывает единицу,
- площадь под ROC-кривой не менее 0,6.

Приняв эти условия, целесообразно исследовать следующие признаки на предмет предикции ХЗП: патологическое течение беременности (особенно токсикоз I половины и анемия); наличие сочетанной (соматической и акушерской) патологии у матери; рождение ребенка в очень молодом незрелом возрасте матери или в позднем возрасте, когда у женщины имеется накопленная соматическая патология. Влияние наследственной отягощен-

ности и патологического течения беременности на плод разнообразно и включает не только мутации в генах, ответственных за нормальный нефрогенез, нарушение питания и дифференцировку тканей быстроразвивающегося плода, но в том числе и мутации *de novo*. Это проявляется нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что может приводить к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях [10].

Также возможно нарушение дифференцировки и созревания внутриклеточных структур, ответственных за синтез гемоглобина, метаболизм жиров, пептидов, гормонов, продуктов азотистого обмена и нарушение образования энергии в клетке [11]. Почки и пути оттока мочи начинают формироваться на 3-й нед. внутриутробного развития и заканчивают формироваться на 36-й нед., поэтому на протяжении почти всей беременности они чувствительны к факторам риска [12].

В перечень факторов риска целесообразно также включить фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, аллергии, вирусно-бактериальную инфекцию и частые отиты у ребенка в раннем возрасте. Дисплазия соединительной ткани опасна не только нарушением опорного соединительнотканного каркаса, но и изменением сосудистой стенки. При этой патологии выявляются особенности функционального состояния сосудов среднего и мелкого калибра, обусловленные аневризмами почечных сосудов [10], что приводит к нарушению гемодинамики, особенно микроциркуляции. Аллергическая патология и персистенция вирусно-бактериальной инфекции, в том числе осложненной отитами у ребенка в раннем возрасте, связаны с общностью гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа [13].

К сожалению, на сегодняшний день нет надежных данных по эффективности прогнозирования хронической

болезни почек как у детей, так и у взрослых. Это связано с бессимптомным характером прогрессирования болезни, особенно на ранних стадиях заболевания или при маломанифестном течении основного заболевания почек, приведшего к хронической болезни почек. Скрининг хронической болезни почек заключается в определении скорости клубочковой фильтрации по креатинину крови, что позволяет выявить уже далеко зашедший патологический процесс. Ранняя оценка вероятности хронической болезни почек имеет решающее значение для замедления ее прогрессирования и снижения инвалидизации населения [14]. Известно, что 10% населения планеты после 55 лет страдают хронической болезнью почек, и только 10% из них знают о своем заболевании.

Диагноз хронической болезни почек в детской популяции до сих пор вызывает споры, поскольку маломанифестные формы заболеваний почек не всегда можно оценить в детстве, а внимание врачей и родителей ослабляется по мере взросления пациента, в период манифестации заболевания и «взрослой жизни» (интенсивный труд, вредные привычки, беременность у женщин). Сама же хроническая болезнь почек нередко приводит к потере функции почек, в силу чего нефрологи нацелены на выявление потенциальных предикторов хронической болезни почек у детей.

Кроме наследственной отягощенности патологией мочевыводящей системы мы исследовали три группы генетических полиморфизмов: связанных с состоянием гемодинамики, ассоциированных с активностью воспа-

лительного ответа и эндотелиальные маркеры [15, 16]. Потенциальными факторами риска могут являться генетические полиморфизмы *AGT1 Thr174Thr* и *NO3 C786T*; возможными протекторными факторами – продукты генетических полиморфизмов *NO3 T786T*, *R1 AGT2 C1166C*, *AGT1 Thr174Met*.

Уровень ангиотензиногена в сыворотке крови регулируется генами *AGT1 Thr174Met* и *AGT2 Met235Thr*. Плотность и активность рецепторов первого типа к ангиотензину II зависят от носительства соответствующих полиморфных маркеров генов, в частности генотипа *R1 AGT2 A1166C* [17]. Синтаза окиси азота, контролируемая геном *NO3 C786T*, относится к эндотелиальным факторам и участвует в местной регуляции воспаления [18].

Таким образом, в данном исследовании выявлен ряд генетических полиморфизмов, особенностей беременности и родов, пренатальных и клинико-диагностических признаков в качестве факторов риска/протекторов ХЗП. В последующих работах мы сделаем акцент на предикторы и прогнозировании хронической болезни почек, опираясь на информативные признаки, установленные в данном исследовании. Этот результат вкупе с активной разработкой и внедрением в систему здравоохранения программных средств поддержки принятия врачебных решений [19, 20] обосновывает возможность раннего выявления детей с высоким риском хронической болезни почек для направления к нефрологу и последующего назначения нефропротективного лечения.

Литература / References

- Mallamaci F., Tripepi G. Risk factors of chronic kidney disease progression: Between old and new concepts. *J. Clin. Med.* 2024;13(3):678. DOI: 10.3390/jcm13030678.
- Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *JAMA.* 2019;322(13):1294–1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- Yerkes E., Nishimura H., Miyazaki Y. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int. Suppl.* 1998;67:75–77. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.06715.x.
- Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ–синдром у детей. *Нефрология.* 2017;21(3):18–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24. Kutyrla I.E., Savenkova N.D. CAKUT–syndrome in children. *Nephrology.* 2017;21(3):18–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24.
- Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Болезни органов мочевой системы у детей. Самара: Асгард; 2017:224. Ignatova M.S., Makovetskaya G.A., Mazur L.I. Urinary tract diseases in children. Samara: Asgard; 2017:224. (In Russ.).
- Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):68–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71. Ivanova I.I., Koval N.Yu. Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(5):68–71. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71.
- Вафоева Н.А. Влияние заболеваний почек на показатели центральной гемодинамики. *Scientific progress.* 2021;2(2):121–127. Vafoeva N.A. Influence of kidney diseases on indicators of central hemodynamics. *Scientific progress.* 2021;2(2):121–127. (In Russ.).
- Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayer W. C. et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021;100(3):516–526. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.028.
- Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. – Yorkshire & the Humber: The NIHR RDS for the East Midlands. 2007:41.
- Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Дербенева Л.И., Луценко Ю.А. Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):184–188. Cherkasov N.S., Davydova O.V., Dербенева L.I., Lutsenko Yu.A. Renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):184–188. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188.
- Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломиопатии и энцефаломиелополиневропатии. *Неврологический журнал.* 2018;23(6):272–281. Kazakov V.M., Skoromecz A.A., Rudenko D.I., Stucevskaya T.R., Koly'nin V.O.. Mitochondrial diseases: myopathies, Encephalomyopathies and encephalomyelopoliuropathies. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2018;23(6):272–281. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-272-281.
- Walawender L., Becknell B., Matsell D.G. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatr. Nephrol.* 2023;38(12):3963–3973. DOI: 10.1007/s00467-023-05899-w.
- Von Herten LC. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy. *Ann. Acad. Med.* 2000;32(6):397–400. DOI: 10.3109/07853890008995946.
- Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотнокова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология.* 2019;23(5):29–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(5):29–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46.
- Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы: значение в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2023;23(2):89–94. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94. Sedashkina O.A., Poretskova G.Yu., Makovetskaya G.A. Polymorphisms of genes of the renin-angiotensin system: significance in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal.* 2023;23(2):89–94. (In Russ.). DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94.
- Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Генетические факторы прогрессирования заболеваний почек у детей: основа персонализированного подхода к фармаконефропротекции (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа.* 2024;12(1):86–95. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.008. Sedashkina O., Poretskova G., Makovetskaya G. Genetic factors as predictors of progressing renal disease in children: Features of farma-

- conephroprotection (A literature review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):86–95. (In Russ.). DOI: 10.34883/PE.2024.12.1.008.
17. Hegele R.A., Brunt J.H., Connelly P.W. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in genetic isolate. *Circulation*. 1994;90(5):2207–2212. DOI: 10.1161/01.cir.90.5.2207.
 18. Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. К вопросу о клиническом значении полиморфизмов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии. *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2016;(1–2(24)).
Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. K voprosu o klinicheskom znachenii polimorfizmov genov ENOS i AGTR2 u pacien-tov s infarktom miokarda, stabil'noj i nestabil'noj formami stenokardii. *Medicina i farmakologiya: electronic scientific journal*. 2016;(1–2(24)). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/2953> (26.08.2024).
 19. Бородулина Е.А., Грибова В.В., Окунь Д.Б., Еременко Е.П., Бородулин Б.Е., Ковалев Р.И. и др. Генерация базы знаний для создания системы поддержки принятия врачебных решений по управлению процессом лечения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):209–217. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-209-217.
Borodulina E.A., Gribova V.V., Okun D.B., Eremenko E.P., Borodulin B.E., Kovalev R.I. et al. A knowledge base generation for creation a medical decision support system for managing the treatment process. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):209–217. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-209-217.
 20. Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Колсанов А.В., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Пестренин Л.Д. и др. Опыт применения программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта на данных 800 тысяч флюорографических исследований. *Врач и информационные технологии*. 2023;4:54–65.
Vasiliev Yu.A., Arzamasov K.M., Kolsanov A.V., Vladimirovsky A.V., Ome-lyanskaya O.V., Pestrenin L.D., Nechaev N.B. Experience of application of software based on artificial intelligence technologies on the data of 800 thousand fluorographic studies. *Physician and information technol-ogies*. 2023;4:54-65. DOI: 10.25881/18110193-2023-4-54.

Информация о вкладе авторов

Седашкина О.А. – обзор публикаций по теме, проведение исследования, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

Колсанов А.В. – разработка дизайна статьи, выбор тематики, литературное редактирование.

Карась С.И. – разработка дизайна статьи, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Сведения об авторах

Седашкина Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии, СамГМУ Минздрава России; Самара, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: sedashkina@inbox.ru.

Колсанов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, ректор СамГМУ Минздрава России; заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, СамГМУ Минздрава России, Самара, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, специалист, отдел координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Седашкина Ольга Александровна**, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Поступила 02.07.2024;
рецензия получена 26.08.2024;
принята к публикации 27.08.2024.

Information on author contributions

Sedashkina O.A. – review of publications on the topic, research coodination, statistical processing of the obtained data, writing the article.

Kolsanov A.V. – article design development, choice of topic, literary editing.

Karas C.I. – article design, statistical processing of the obtained data, article writing.

Conflict of interests: the authors confirm that they have no conflict of interest to disclose.

Information about the authors

Olga A. Sedashkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, SamSMU, Samara, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: o.a.sedashkina@samsmu.ru.

Alexander V. Kolsanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Rector of the SamSMU, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Course of Medical Information Technologies, SamSMU, Samara, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Specialist of the Department of Coordination of Scientific and Educational Activities, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRCM, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Olga A. Sedashkina**, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Received 02.07.2024;
review received 26.08.2024;
accepted for publication 27.08.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-124-135>
УДК 616-056.257-008.9:577.121

Взаимосвязь показателей обмена железа с параметрами углеводного обмена и липидного спектра у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Н.Н. Мусина¹, Я.С. Славкина¹, Д.А. Петрухина¹, А.П. Зима¹,
Т.С. Прохоренко², В.Д. Завадовская¹, Т.В. Саприна¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Томский региональный центр крови,
634034, Российская Федерация, Томск, ул. Вершинина, 45

Аннотация

Актуальность. Гиперферритинемия, связанная с ожирением и инсулинорезистентностью, является связующим звеном между компонентами метаболического синдрома и возможным пусковым фактором в патогенезе нарушений углеводного обмена (НУО) и дислипидемии.

Цель исследования: установить взаимосвязи между показателями феррокинетики, параметрами липидного и углеводного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (ферритина и железа сыворотки) как предикторов НУО в данной когорте пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 52 пациента с избыточной массой тела или ожирением. В ходе исследования осуществлялась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО и состояния обмена железа. Проводились оценка антропометрических данных, исследование гликированного гемоглобина, стандартный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы, исследование гематологических показателей, биохимических показателей обмена железа – концентрации сывороточного железа, трансферрина и ферритина.

Результаты. Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушением гликемии натощак (НГН) имели статистически значимо более высокое содержание ферритина сыворотки, чем пациенты с ожирением без НУО ($p = 0,019$). У лиц с высоким уровнем ферритина НУО развивались статистически значимо чаще, чем у пациентов, имевших содержание ферритина в диапазоне ниже 75-го перцентилля ($\chi^2 = 5,278$; $p = 0,022$). Согласно проведенному ROC-анализу, ферритин показал достаточно высокую чувствительность – 75%, специфичность – 84,4% при диагностическом пороге 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738; $p = 0,016$) в диагностике предиабета у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Заключение. Высокие уровни железа и ферритина положительно ассоциированы с НУО, при этом ферритин является перспективным маркером-предиктором развития предиабета и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова:	ожирение, ферритин, железо, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак.
Финансирование:	личные средства авторов.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Все вошедшие в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования № 9388 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 27.02.2023 г.
Для цитирования:	Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Завадовская В.Д., Саприна Т.В. Взаимосвязь показателей обмена железа с параметрами углеводного обмена и липидного спектра у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):124–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-124-135 .

Мусина Надежда Нурлановна, e-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

The relationship between iron metabolism markers and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with overweight and obesity

Nadezhda N. Musina¹, Yana S. Slavkina¹, Daria A. Petrukhnina¹,
Anastasiia P. Zima¹, Tatiana S. Prokhorenko², Vera D. Zavadovskaya¹,
Tatiana V. Saprina¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Blood Center,
45, Vershinina str., Tomsk, 634034, Russian Federation

Abstract

Background: Hyperferritinemia associated with obesity and insulin resistance is a link between the components of the metabolic syndrome and a possible triggering factor in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders and dyslipidemia.

Aim: To establish possible relationships between ferrokinetic parameters, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in overweight and obese patients, and to analyze the possibility of using iron metabolism parameters (ferritin and serum iron) as predictors of carbohydrate metabolism disorders in this cohort of patients.

Material and Methods. The study included 52 overweight or obese patients. In the course of the study, patients were stratified into groups depending on the presence of carbohydrate metabolism disorders (CMD), and depending on the state of iron metabolism. Among all patients included in the study, an assessment of anthropometric data, a study of glycosylated hemoglobin, a standard glucose tolerance test with 75 g of glucose, a study of hematological parameters, as well as biochemical parameters of iron metabolism – the concentration of serum iron, transferrin and ferritin, was carried out.

Results. Patients with CMD – impaired glucose tolerance or impaired fasting glycaemia – had significantly higher serum ferritin levels than obese patients without CMD ($p = 0.019$). In persons with a high level of ferritin, CMD developed significantly more often than in patients with a ferritin content in the range below the 75th percentile ($\chi^2 = 5.278$, $p = 0.022$). According to the ROC analysis, ferritin showed a rather high sensitivity – 75%, and specificity – 84.4% at a diagnostic threshold of 126.65 ng/ml (area under the curve = 0.738; $p = 0.016$) in the diagnosis of prediabetes (IGT/IFG) in overweight and obese individuals.

Conclusion. High concentrations of iron and ferritin are positively associated with CMD, with ferritin being a promising predictor of prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

Keywords:	obesity; ferritin, iron, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycaemia.
Funding:	the study was carried out within the personal funds of the authors.
Adherence to ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 9388 from 27.02.20232). All patient signed informed consent.
For citation:	Musina N.N., Slavkina Ya.S., Petrukhnina D.A., Zima A.P., Prokhorenko T.S., Zavadovskaya V.D., Saprina T.V. The relationship between iron metabolism markers and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with overweight and obesity. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):124–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-124-135 .

Введение

Ожирение тесно ассоциировано с развитием таких состояний, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), дислипидемия и нарушения углеводного обмена (НУО), в том числе сахарный диабет 2-го типа. В последние годы все больше внимания уделяется патологии обмена железа у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Хроническое низкоинтенсивное воспаление при ожирении стимулирует экспрессию гормона гепсиди-

на, приводя к нарушению распределения и депонирования железа в организме. Дизрегуляция феррокинетики в свою очередь способствует формированию метаболического синдрома.

Авторами российских и зарубежных исследований все чаще признается тот факт, что железо оказывает значительное влияние на метаболизм глюкозы на многих уровнях. В качестве потенциальных механизмов воздействия железа на углеводный обмен рассматриваются ферроптоз β -клеток поджелудочной железы и гепатоцитов,

модуляция глюконеогенеза, включая гемопосредованное нарушение его циркадного ритма, а также снижение синтеза «антидиабетогенных» адипокинов [1].

С клинической точки зрения измерение содержания ферритина сыворотки является наиболее удобным и достоверным способом оценки депонированного железа в организме. Гиперферритинемия увеличивает риск развития сахарного диабета в 4,6 раза [2, 3]. Данный факт обуславливает необходимость тщательной оценки состояния углеводного обмена у пациентов с гиперферритинемией, ожирением и НАЖБП после исключения воспалительного процесса [2, 3]. Повышение содержания ферритина сыворотки может также предшествовать развитию стеатоза печени и использоваться в качестве предиктора данного состояния. Эти данные позволяют предположить, что именно гиперферритинемия, связанная с ожирением и инсулинорезистентностью, является связующим звеном между компонентами метаболического синдрома и возможным пусковым фактором в патогенезе НУО и дислипидемии [2, 4].

Традиционно для диагностики сахарного диабета используется такой интегральный показатель гликемии, как уровень гликированного гемоглобина. Однако данный параметр углеводного обмена может быть достаточно вариabельным, поскольку подвержен влиянию факторов, регулирующих срок жизни эритроцитов. Такие маркеры метаболизма железа, как сывороточное железо и ферритин более стабильны и не имеют значительных колебаний, в связи с чем представляет определенный интерес возможность использования данных показателей в выявлении предиабета и сахарного диабета 2-го типа [2].

Цель исследования: установить возможные взаимосвязи между показателями феррокинетики, параметрами липидного и углеводного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (ферритина и железо сыворотки) как предикторов НУО в данной когорте пациентов.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, находящиеся на плановом стационарном обследовании и / или лечении в эндокринологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. Лабораторные исследования проводились на базе Централизованной клинико-диагностической лаборатории СибГМУ. В исследование вошли 52 пациента с избыточной массой тела или ожирением. В ходе исследования проводилась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО, а также состояния обмена железа. Все вошедшие в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования № 9388 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 27.02.2023 г. Включение пациентов в исследование проводилось в период с марта по июль 2023 г.

Критериями включения в группу 1 являлись: отсутствие НУО по результатам оценки гликированного гемоглобина и / или проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы (глюкоза венозной плазмы натощак < 6,1 ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 6,0%); мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; индекс массы тела

(ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м² и < 40,0 кг/м²; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ИДПП4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ИНГЛТ2), сульфонилмочевина); подписание информированного согласия.

Критериями включения в группу 2 являлись: наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушенной гликемии натощак (НГН) по данным исследования HbA1c и проведения ПГТТ с 75 г глюкозы; уровень HbA1c < 6,5%; мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² и < 40,0 кг/м²; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (метформин, ИДПП4, аГПП1, ИНГЛТ2, сульфонилмочевина).

Критерии исключения: пред- и постоперационный период; гемотрансфузии и / или прием пероральных препаратов железа в период 1 мес. до включения в исследование и в момент включения; онкологические заболевания; наличие у пациента обострения инфекционных заболеваний, наличие специфических инфекционных заболеваний (ВИЧ / СПИД, вирусные гепатиты, туберкулез); цирроз печени; острая печеночная и сердечная недостаточность, почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин по формуле СКД-EPI; острые и хронические в стадии обострения заболевания желудочно-кишечного тракта; не подписанное информированное согласие или отказ пациента от участия в исследовании.

Материалом исследования являлись сыворотка и плазма венозной крови, взятые утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки, соответствующие типам исследований. Всем включенным в исследование пациентам проводилась оценка антропометрических данных: измерение роста (см), веса (кг), расчет ИМТ по формуле: ИМТ = вес в кг / рост в м². В рамках оценки состояния углеводного обмена выполнялись: исследование гликированного гемоглобина с использованием анализатора D10 («BIORAD», США); ПГТТ с 75 г глюкозы. Биохимический анализ крови проводился с использованием анализатора ARCHITECT i2000SR («Abbott», США) и включал определение аспаратаминотрансферазы (АСТ, Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, ммоль/л), мочевины (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), и показателей липидного спектра: общего холестерина (ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л). Исследовались гематологические показатели: содержание гемоглобина, уровень гематокрита, средний объем эритроцита (MCV, 10⁻¹⁵/л), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), а также насыщение эритроцита гемоглобином (MCHC, г/л) с применением гематологического анализатора XN1000 («Sysmex», Япония). Биохимические показатели обмена железа, а именно концентрации сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл), определялись анализатором ARCHITECT i2000SR («Abbott», США).

Диагноз железодефицитной анемии (ЖДА) устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, Клиническими рекомендациями «Железодефицитная анемия», разработанными Нацио-

нальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов, онкологов, для возрастных категорий «взрослые» и «дети» (2021)¹ [5, 6]:

1. Снижение содержания гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин.

2. Снижение содержания железа сыворотки менее 10,7 мкмоль/л.

3. Снижение содержания ферритина сыворотки менее 11,0 нг/мл.

4. Снижение насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 17,8%.

Дифференциальный диагноз между ЖДА и анемией хронических заболеваний (АХЗ) проводился в соответствии с критериями, представленными в Клинических рекомендациях (2021)²:

1. Снижение содержания гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин.

2. Содержание железа сыворотки менее 10,7 мкмоль/л или в пределах референтных значений 10,7–32,2 мкмоль/л.

3. Содержание ферритина сыворотки в пределах референтных значений 11,0–306,8 нг/мл или выше.

4. НТЖ в пределах референтных значений 17,8–43,3%, ниже или выше референтных значений.

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) устанавливался при нормальном уровне гемоглобина в сочетании со сниженным содержанием железа сыворотки (менее 10,7 мкмоль/л) и сниженным содержанием ферритина (менее 11,0 нг/мл).

За критерии дисметаболической перегрузки железом (ДСПЖ) были приняты критерии Европейского общества по изучению заболеваний печени³:

1. Повышение уровня ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста.

2. Повышение содержания сывороточного железа.

3. Снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

4. Повышение НТЖ более 45%.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета программ SPSS STATISTICS

23. Для проверки нормальности распределения признаков использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Нормальному закону распределения подчинялись следующие параметры: ИМТ, уровень гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH, MCHC, количество лейкоцитов, содержание ЛПВП- и ЛПНП-холестерина, уровень мочевины, содержание мочевой кислоты, уровень гликированного гемоглобина. Остальные параметры, а именно возраст, СОЭ, количество тромбоцитов, глюкоза крови, АСТ, АЛТ, ГГТП, содержание общего холестерина, триглицеридов, креатинин крови, содержание железа, ферритина, трансферрина, НТЖ и инсулин крови, не подчинялись нормальному закону распределения. Все количественные показатели представлены медианой и интерквартильным диапазоном $Me [Q_1-Q_3]$ с целью унификации представления данных. Значимость различий показателей между независимыми группами сравнения оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи между признаками определялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах осуществлялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Пороговый уровень статистической значимости составлял $\alpha = 0,05$.

Результаты

За период с марта по июль 2023 г. в исследование были включены 52 пациента с избыточной массой тела (или) ожирением. Включенные в исследование лица были разделены на две группы: группу 1 составили 39 пациентов без НУО, группу 2 – 13 пациентов с НТГ ($n = 11$) и НГН ($n = 2$). Среди включенных в исследование лиц было 19 (36,5%) мужчин и 33 (63,5%) женщины. Соотношение мужчин и женщин в группе 1 было аналогичным: 14 (35,9%) и 25 (64,1%) соответственно. В группе 2 мужчин было также меньше, чем женщин: 5 (38,5%) и 8 (61,5%) человек соответственно. Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения различной степени в общей выборке, а также в группах 1 и 2 представлена в таблице 1.

Клиническая и лабораторная характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 1. Структура ожирения в общей выборке и группах исследования

Table 1. Structure of obesity in the general sample and study groups

Группы	Общая выборка ($n = 52$)	Группа 1 ($n = 39$)	Группа 2 ($n = 13$)
Избыточная масса тела, n (%)	15 (28,8)	14 (35,9)	1 (7,7)
Ожирение 1-й степени, n (%)	17 (32,7)	12 (30,8)	5 (38,4)
Ожирение 2-й степени, n (%)	16 (30,8)	12 (30,8)	4 (30,8)
Ожирение 3-й степени, n (%)	4 (7,7%)	1 (2,5%)	3 (23,1%)

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика групп исследования

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the study groups

Параметры	Общая выборка ($n = 52$)	Группа 1 (без НУО) ($n = 39$)	Группа 2 (НУО+) ($n = 13$)	p
Возраст, лет	34,5 [22,00–43,00]	32,00 [20,00–42,00]	38,00 [27,00–49,50]	0,060
Индекс массы тела, кг/м ²	33,21 [29,13–36,71]	32,70 [29,00–35,40]	36,44 [31,56–39,60]*	0,028
НьА1с, %	5,50 [5,28–5,73]	5,50 [5,20–5,65]	5,80 [5,30–6,20]	0,052

¹ Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Железодефицитная анемия. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2021. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2021_god_21.08.2024

² Там же.

³ European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2010;53(1):3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры	Общая выборка (n = 52)	Группа 1 (без НУО) (n = 39)	Группа 2 (НУО+) (n = 13)	p
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	12,90 [9,20–19,80]	12,50 [8,50–19,80]	13,25 [11,48–25,35]	0,345
Креатинин, мкмоль/л	70,00 [64,43–81,03]	74,70 [67,50–83,20]	63,90 [62,20–73,95]	0,064
Мочевина, ммоль/л	4,35 [3,53–4,80]	4,30 [3,50–4,80]	4,50 [3,55–5,45]	0,561
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,35 [0,27–0,40]	0,34 [0,26–0,39]	0,40 [0,29–0,51]	0,054
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	23,00 [16,00–34,00]	23,00 [16,00–33,00]	25,00 [17,25–65,50]	0,131
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	20,00 [16,00–26,00]	20,00 [16,00–23,00]	23,00 [14,50–37,50]	0,346
Липидный обмен				
Общий холестерин, ммоль/л	5,00 [4,40–5,50]	4,90 [4,30–5,30]	5,20 [5,00–5,80]*	0,050
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,95 [2,16–3,27]	2,94 [2,09–3,38]	2,96 [2,21–3,23]	0,770
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,46 [1,20–1,83]	1,44 [1,13–1,95]	1,56 [1,33–1,81]	0,815
Триглицериды, ммоль/л	1,35 [0,90–1,73]	1,20 [0,80–1,60]	1,60 [1,50–2,10]*	0,003
Обмен железа				
Гемоглобин, г/л	142,00 [132,00–157,00]	142,00 [130,00–157,25]	145,00 [138,00–159,00]	0,475
Гематокрит, %	42,10 [39,10–45,30]	42,10 [38,83–45,43]	43,00 [40,15–43,25]	0,665
MCV – средний объем эритроцита, 10 ⁻¹⁵ /л	85,70 [83,85–89,40]	85,55 [83,88–89,35]	86,00 [80,10–93,10]	0,914
МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,60 [28,10–30,55]	29,60 [28,10–30,40]	29,90 [27,20–31,00]	0,666
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	340,00 [330,00–345,00]	339,00 [330,50–345,50]	340,00 [329,00–344,00]	0,848
Железо сыворотки, мкмоль/л	16,00 [10,25–26,00]	15,00 [10,00–25,00]	24,00 [14,00–26,50]	0,216
Ферритин, нг/мл	57,00 [21,20–148,45]	38,20 [18,05–102,55]	147,90 [42,35–211,50]*	0,019
Трансферрин, мг/дл	292,00 [273,25–343,50]	292,00 [274,75–343,50]	291,50 [270,75–366,00]	0,915
Насыщение трансферрина железом, %	24,85 [13,69–35,22]	20,97 [12,74–33,15]	32,78 [16,34–37,82]	0,234
Индекс Железо/Ферритин	0,29 [0,14–0,64]	0,37 [0,18–0,69]	0,16 [0,11–0,50]*	0,029
Индекс Ферритин/Железо	3,48 [1,56–7,32]	2,74 [1,44–5,45]	6,27 [2,02–9,05]*	0,029

Примечание: *p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2.

Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, содержанию инсулина крови и таких параметров метаболического контроля, как мочевая кислота, мочевина, креатинин и трансаминазы. Пациенты с НУО имели значимо более высокий ИМТ в сравнении с лицами без НТГ и / или НГН (p = 0,028), более высокий уровень общего холестерина (p = 0,050) и триглицеридов крови (p = 0,003). Такие параметры обмена железа, как гемоглобин, гематокрит, MCV, MCH, MCHC, железо сыворотки, трансферрин и

НТЖ значимо не отличались у пациентов с НУО и лиц с нормальным состоянием углеводного обмена. При этом содержание ферритина сыворотки было значимо выше у пациентов с НТГ или НГН (p = 0,019).

Был проведен анализ частоты встречаемости различных нарушений обмена железа в общей выборке и внутри каждой из групп исследования.

Значимых различий в структуре феррокинетики между группами 1 и 2 выявлено не было ($\chi^2 = 2,330$; p = 0,312; рис. 1).

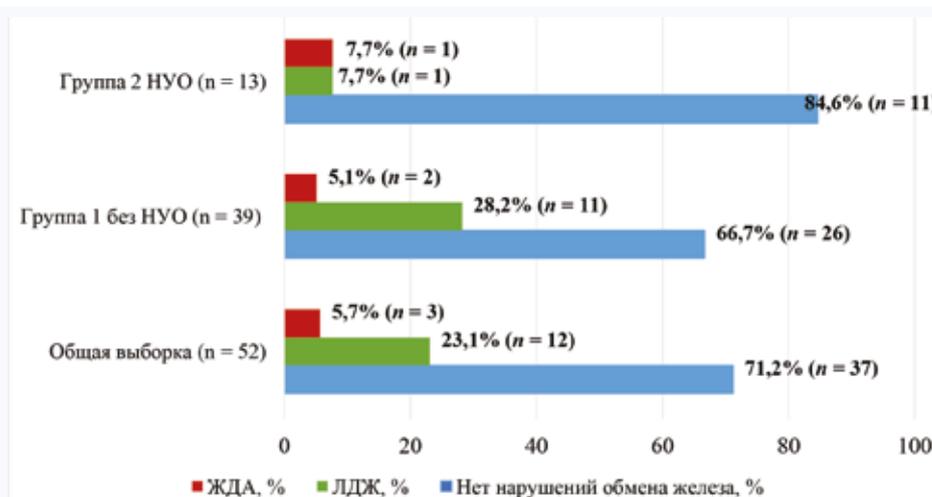


Рис. 1. Структура феррокинетики в исследуемых группах

Примечание: НУО – нарушения углеводного обмена; ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа.

Fig. 1. Structure of ferrokinetics in the studied groups

Note: CMD – carbohydrate metabolism disorders; IDA – iron deficiency anemia; LID – latent iron deficiency.

Все пациенты исследования были разделены на группы в зависимости от уровня ферритина сыворотки: 1) пациенты с уровнем ферритина сыворотки ниже 75 перцентиля – менее 148,45 нг/мл ($n = 37$); 2) пациенты с уровнем ферритина сыворотки выше 75 перцентиля $\geq 148,45$ нг/мл

($n = 15$). У лиц с высоким уровнем ферритина выявлена большая частота НУО, чем у пациентов, имевших содержание ферритина в диапазоне ниже 75 перцентиля ($\chi^2 = 5,278$; $p = 0,022$; точный критерий Фишера = 0,034; рис. 2).



Рис. 2. Структура нарушений углеводного обмена в зависимости от содержания ферритина сыворотки
Примечание: НУО – нарушения углеводного обмена; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИГТ – нарушение гликемии натощак.
Fig. 2. Structure of carbohydrate metabolism disorders depending on serum ferritin content
Note: CMD – carbohydrate metabolism disorders; IGT – impaired glucose tolerance; IFG – impaired fasting glycaemia.

Во вновь созданных подгруппах (группа 1 – пациенты с уровнем ферритина сыворотки ниже 75 перцентиля – менее 148,45 нг/мл ($n = 37$) и группа 2 – пациенты с уровнем ферритина сыворотки выше 75 пер-

центиля $\geq 148,45$ нг/мл ($n = 15$)) был проведен сравнительный анализ показателей метаболического контроля, липидного и углеводного обменов. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели метаболического контроля, липидного и углеводного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от уровня ферритина

Table 3. Indicators of metabolic control, lipid and carbohydrate metabolism in patients with overweight and obesity depending on ferritin levels

Параметры	Группа 1 ($n = 37$)	Группа 2 ($n = 15$)	p
Возраст, лет	38,00 [22,00–45,25]	28,00 [22,00–37,00]	0,199
Индекс массы тела, кг/м ²	33,21 [29,00–37,19]	34,00 [30,00–36,44]	0,673
НbA1c, %	5,60 [5,30–5,80]	5,40 [5,20–5,60]	0,282
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	12,50 [8,25–16,90]	16,00 [10,00–27,20]	0,151
Креатинин, мкмоль/л	69,60 [64,05–76,90]	76,30 [63,10–85,00]	0,200
Мочевина, ммоль/л	4,30 [3,58–4,80]	4,10 [3,30–4,80]	0,874
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,34 [0,26–0,39]	0,39 [0,33–0,47]*	0,051
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	18,00 [15,00–28,00]	34,00 [23,00–72,00]*	0,003
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	20,00 [15,75–26,25]	23,00 [19,00–36,00]	0,138
Общий холестерин, ммоль/л	4,90 [4,35–5,65]	5,10 [4,90–5,58]	0,498
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,94 [2,09–3,31]	2,93 [1,69–3,31]	0,656
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,48 [1,23–1,96]	1,50 [1,25–1,81]	0,656
Триглицериды, ммоль/л	1,30 [0,90–1,70]	1,55 [1,28–2,10]	0,084

У пациентов с высоким содержанием ферритина сыворотки уровень АЛТ был значимо выше, чем у лиц с концентрацией ферритина в пределах первых трех квартилей ($p = 0,003$). Кроме того, именно в группе лиц с относительной гиперферритинемией значения АЛТ в третьем квартале превышали референтные, что может отражать умеренный цитолиз у лиц с высоким уровнем депонированного железа. Также обращает на себя внимание тенденция к более высокому содержанию мочевой кислоты у пациентов группы 2 в сравнении с таковым в группе 1 ($p = 0,051$).

Известно, что мочевая кислота является одним из естественных хелаторов трехвалентного железа (Fe III) и усиленно продуцируется в условиях гиперферремии.

Гиперурикемия на начальных стадиях перегрузки железом может отражать компенсаторную реакцию организма. При НТЖ ниже 30% повышение экскреции мочевой кислоты способствует адекватному выведению с мочой избытка железа и, таким образом, поддержанию его уровня в пределах физиологического. При прогрессировании перегрузки железом, когда НТЖ достигает значений 30–45%, наблюдается более выраженное повышение мочевой кислоты при недостаточно эффективной ее экскреции. В условиях дальнейшего нарастания запасов железа, характеризующегося повышением НТЖ более 45%, уровень урикемии уже не соответствует механизму антиоксидантной защиты [3].

Мы также разделили пациентов на группы в зависимости от содержания железа сыворотки: 1) пациенты с содержанием железа сыворотки ниже 75 перцентиля – менее 26,0 мкмоль/л ($n = 38$), 2) пациенты с уровнем

железа сыворотки выше 75 перцентиля $\geq 26,0$ мкмоль/л ($n = 14$). Значимых различий в частоте наличия НУО в зависимости от уровня железа выявлено не было ($\chi^2 = 1,173$; $p = 0,279$; точный критерий Фишера = 0,30; рис. 3).

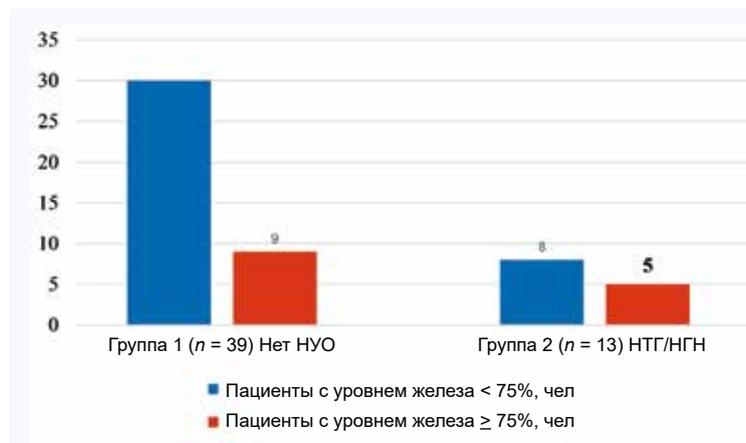


Рис. 3. Структура нарушений углеводного обмена в зависимости от содержания железа сыворотки
Примечание: НУО – нарушения углеводного обмена; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушение гликемии натощак.
Fig. 3. Structure of carbohydrate metabolism disorders depending on serum iron content
Note: CMD – carbohydrate metabolism disorders; IGT – impaired glucose tolerance; IFG – impaired fasting glycaemia.

Во вновь созданных подгруппах (группа 1 – пациенты с содержанием железа сыворотки ниже 75 перцентиля – менее 26 мкмоль/л ($n = 38$), группа 2 – пациенты с содержанием железа сыворотки выше 75 перцентиля –

≥ 26 мкмоль/л ($n = 14$)) был проведен сравнительный анализ показателей метаболического контроля, липидного и углеводного обменов. Результаты данного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели метаболического контроля, липидного и углеводного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от уровня железа

Table 4. Indicators of metabolic control, lipid and carbohydrate metabolism in patients with overweight and obesity depending on iron levels

Параметры	Группа 1 ($n = 38$)	Группа 2 ($n = 15$)	p
Возраст, лет	37,50 [22,00–45,25]	24,50 [20,00–37,00]	0,066
Индекс массы тела, кг/ м ²	31,85 [29,00–35,90]	34,80 [33,07–37,01]	0,062
НbA1c, %	5,60 [5,30–5,80]	5,25 [5,08–5,60]*	0,029
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	12,90 [8,65–18,40]	13,20 [10,30–23,48]	0,416
Креатинин, мкмоль/л	69,50 [63,33–79,83]	75,95 [69,28–83,88]	0,065
Мочевина, ммоль/л	4,40 [3,58–4,93]	4,10 [3,45–4,45]	0,302
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,33 [0,25–0,38]	0,40 [0,35–0,43]*	0,009
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	21,50 [14,00–32,50]	30,00 [17,50–42,00]	0,096
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	19,50 [16,00–26,25]	22,00 [18,75–26,25]	0,326
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 [4,40–5,65]	5,00 [4,20–5,23]	0,626
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,9 [2,24–3,54]	2,83 [1,66–3,13]	0,117
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,52 [1,22–1,87]	1,38 [1,12–1,84]	0,642
Триглицериды, ммоль/л	1,20 [0,83–1,60]	1,55 [1,35–2,03]*	0,046

У пациентов с относительной гиперферремией уровень НbA1c был значимо ниже, чем у лиц с содержанием железа до 75-й перцентиля ($p = 0,029$). Концентрация мочевой кислоты и содержание триглицеридов были значимо выше в группе лиц с высоким содержанием железа (группа 2). Был проведен парный корреляционный анализ в общей выборке включенных в исследование пациентов (пациенты без НУО и пациенты с НТГ / НГН, $n = 52$; табл. 5).

В общей выборке включенных в исследование лиц гемоглобин и гематокрит отрицательно коррелировали с возрастом пациентов. Кроме того, уровень гемоглобина отрицательно коррелировал с НbA1c. С НbA1c также отрицательно коррелировали МСН, МСНС, железо сыворотки и НТЖ, положительно – трансферрин. Полученные корреляционные связи в определенной степени

соотносятся с данными о ложном «завышении» НbA1c при ЖДА. Сидеропеническая анемия характеризуется увеличением продолжительности жизни эритроцитов, что может влиять на повышение уровня НbA1c. Поскольку гликирование гемоглобина является необратимым процессом, его уровень в эритроцитах увеличивается прямо пропорционально «клеточному возрасту». Обнаружено, что у пациентов с нормогликемией, но с очень молодыми эритроцитами, коррекция сидеропенической анемии ведет к снижению концентрации НbA1c. Однако сохранение дефицита железа в течение длительного времени нарушает синтез красных клеток и приводит к эритропении. Развивается не только анемия, но и происходит «старение» циркулирующих эритроцитов, следовательно, повышается содержание НbA1c [7].

Таблица 5. Корреляционные связи между маркерами обмена железа, параметрами углеводного обмена и метаболического контроля в общей выборке пациентов, $n = 52$

Table 5. Correlations between markers of iron metabolism, parameters of carbohydrate metabolism and metabolic control in the general sample of patients, $n = 52$

Показатели	r	Возраст	ИМТ	Глюкоза натощак	НbA1c	Инсулин	АСТ	АЛТ	Креатинин	Мочевина	Мочевая кислота
		Нb	-0,477*	ns	ns	-0,365*	ns	ns	0,479*	0,623*	ns
Ht	-0,502*	ns	ns	ns	ns	ns	0,432*	0,628*	ns	0,653*	
MCV	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
MCH	ns	ns	-0,355*	-0,465*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
MCHC	ns	ns	-0,322*	-0,589*	ns	ns	0,365*	0,378*	ns	0,429	
Железо	ns	ns	ns	-0,347*	ns	ns	0,337*	0,278*	ns	0,405*	
Ферритин	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,550*	0,363*	ns	0,418*	
Трансферрин	ns	ns	0,318*	0,349	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
НТЖ	-0,287*	ns	-0,300*	-0,348*	ns	ns	0,319*	0,287*	ns	0,355*	

Примечание: r – коэффициент корреляции, ns – различия статистически не достоверны, * – $p < 0,05$. Нb – гемоглобин; Ht – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; НТЖ – насыщение трансферрина железом.

С другой стороны, были получены слабые отрицательные корреляционные связи таких параметров обмена железа, как МСН, МСНС и НТЖ с тощачковой гликемией. При этом трансферрин положительно коррелировал с уровнем глюкозы крови. Учитывая данные за достоверно более низкий НbA1c у пациентов с относительной гиперферремией выше 75% (см. табл. 5), можно предположить, что у лиц с содержанием железа в пределах 75% большая доля данного металла депонирована, в том числе в составе ферритина в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени. Даже умеренная перегрузка печени железом у пациентов с избыточной массой тела и ожирением может способствовать формированию НУО.

Ожидаемо были получены положительные корреляционные связи, от слабой до средней, между АЛТ и такими параметрами феррокинетики, как гемоглобин, гематокрит, МСНС, железо, ферритин и НТЖ. Данные связи, как уже упоминалось, могут отражать умеренный цитолиз у лиц с высоким уровнем депонированного железа. Те же параметры обмена железа (гемоглобин, гематокрит, МСНС, железо, ферритин и НТЖ) положительно коррелировали с содержанием мочевой кислоты. Взаимосвязь гиперурикемии с гиперферритинемией, вероятно, обусловлена хелаторной функцией мочевой кислоты и обсуждалась выше.

В таблице 6 представлены корреляционные связи между маркерами обмена железа и параметрами липидного обмена в общей выборке пациентов.

Таблица 6. Корреляционные связи между маркерами обмена железа и параметрами липидного обмена в общей выборке пациентов, $n = 52$

Table 6. Correlations between iron metabolism markers and lipid metabolism parameters in the general sample of patients, $n = 52$

Показатели	r	Общий холестерин	ЛПВП	ЛПНП	Триглицериды
		Нb	ns	-0,372*	ns
Ht	ns	ns	-0,364*	ns	ns
MCV	ns	ns	ns	ns	ns
MCH	ns	ns	ns	ns	ns
MCHC	ns	-0,295*	ns	ns	ns
Железо	ns	ns	ns	ns	0,336*
Ферритин	ns	ns	ns	ns	ns
Трансферрин	ns	ns	ns	ns	ns
НТЖ	ns	ns	ns	ns	0,312*

Примечание: r – коэффициент корреляции, ns – различия статистически не достоверны, * – $p < 0,05$. Нb – гемоглобин; Ht – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; НТЖ – насыщение трансферрина железом.

Были получены слабые отрицательные корреляционные связи между содержанием ЛПВП-холестерина и такими параметрами обмена железа, как гемоглобин, гематокрит и МСНС, а также положительные корреляционные связи между содержанием триглицеридов крови и уровнем железа сыворотки, а также НТЖ. Указанные

корреляционные связи могут отражать роль железа в развитии и прогрессировании дислипидемии. Согласно так называемой «железной теории», железо в своей каталитически активной форме участвует в образовании активных форм кислорода и индуцирует перекисное окисление липидов, запуская такие проатерогенные процессы, как

эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток и активация макрофагов [8]. Появление данной теории обусловлено обнаружением накопления железа в сосудах в области атеросклеротических бляшек. Тем не менее, вопрос о том, является ли гиперферремия причиной дислипидемии и атеросклероза, или накопление железа в бляшках – вторичный процесс, все еще остается открытым [8, 9].

С целью установления потенциальной значимости отдельных параметров обмена железа в диагностике ранних НУО нами был проведен ROC-анализ. В результате ROC-анализа однофакторной модели классификации пациентов в группы высокого и низкого риска предиабета (НТГ / НГН) было установлено, что ферритин имеет достаточно высокую чувствительность – 75%, и специфичность – 84,4% при диагностическом пороге 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738; $p = 0,016$) в диагностике предиабета (НТГ / НГН) у лиц с избыточной массой тела и ожирением. При этом железо сыворотки и НТЖ не показали высокой информативности в диагностике НУО. ROC-кривые для 3 однофакторных моделей представлены на рисунке 4.

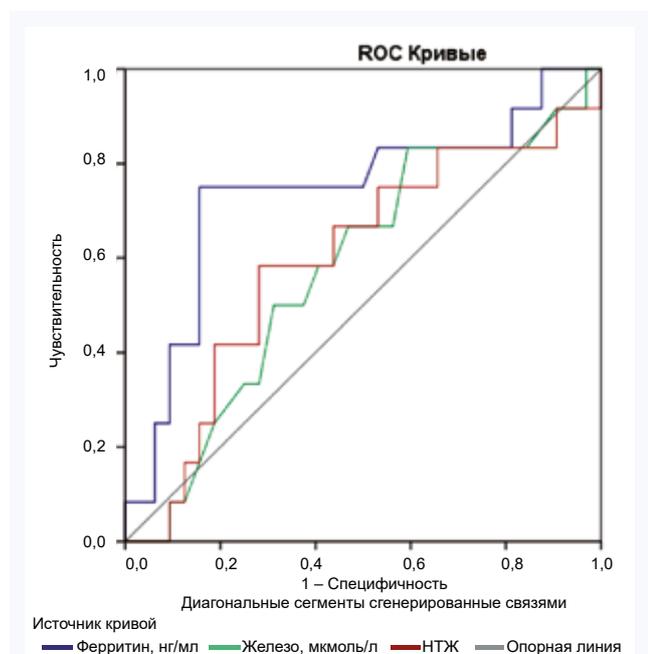


Рис. 4. Информативность ферритина, железа сыворотки и насыщения трансферрина железом в диагностике предиабета (НТГ / НГН)
 Примечание: НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушение гликемии натощак; НТЖ – насыщение трансферрина железом.
 Fig. 4. Informativeness of ferritin, serum iron and IGT / IFG in the diagnosis of prediabetes (IGT / IFG)
 Note: IGT – impaired glucose tolerance; IFG – impaired fasting glycaemia.

Интересно отметить, что HbA1c в нашей выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением не показал высокой информативности в отношении диагностики НТГ и / или НГН: чувствительность – 53,8%, специфичность – 86,5% при диагностическом пороге 5,75% (площадь под кривой = 0,682; $p = 0,053$) (рис. 5).

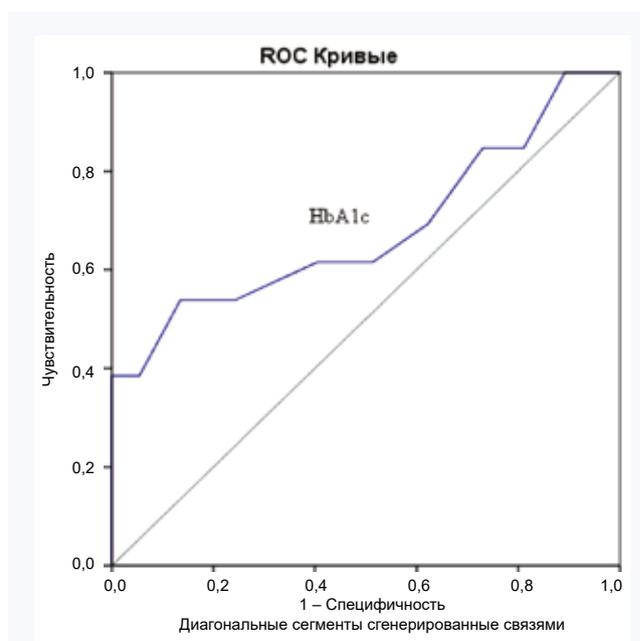


Рис. 5. Информативность гликированного гемоглобина в диагностике предиабета (НТГ / НГН)
 Примечание: НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушение гликемии натощак.
 Fig. 5. Informativeness of glycated hemoglobin in the diagnosis of prediabetes (IGT / IFG)
 Note: IGT – impaired glucose tolerance; IFG – impaired fasting glycaemia.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования нами установлено наличие взаимосвязи между гиперферритинемией и развитием НУО у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Лица с НТГ / НГН имели значимо более высокий уровень данного маркера феррокинетики в сравнении с пациентами без НУО. В то же время, согласно частотному анализу, НУО у пациентов с относительной гиперферремией выявлялись чаще, чем у лиц с содержанием ферритина сыворотки в пределах 75-го перцентиля. Стоит отметить, что случаев истинной перегрузки железом, соответствующих критериям EASL, в созданной нами выборке выявлено не было.

Важно отметить, что критерии EASL разработаны и используются в клинической практике для диагностики синдрома перегрузки железом независимо от его этиологии – как первичного у лиц с наследственным гемохроматозом, так и вторичного – вследствие многократных трансфузий эритроцитосодержащих компонентов крови, неэффективного эритропоэза, или дисметаболического у лиц с хроническими заболеваниями печени¹. На сегодняшний день клинических рекомендаций по диагностике и лечению именно ДСПЖ не разработано. Учитывая различия в патогенезе наследственной и дисметаболической перегрузки железом, а также в содержании внутрипеченочного железа при данных состояниях [10], можно предположить, что гиперферритинемия при ДСПЖ будет носить более умеренный характер. В связи с этим актуальным представляется проведение работ, направленных на уточне-

¹ European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2010;53(1):3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

ние потенциально отличных от предложенных EASL «отрезных» значений ферритина для диагностики ДСПЖ.

В целом полученные нами данные о связи гиперферритинемии с наличием НУО согласуются с данными литературы. Ассоциация повышенного содержания железа с риском развития сахарного диабета 2-го типа подтверждается результатами отдельных исследований и как минимум четырех метаанализов и систематических обзоров [11–13]. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа, включавшего 12 поперечных исследований, одно исследование «случай – контроль» и два проспективных исследования с общим количеством включенных лиц более 50 тыс. Результаты данного метаанализа показали, что объединенное отношение шансов (ОШ) для развития метаболического синдрома при сравнении пациентов с наиболее высокими и наиболее низкими значениями ферритина в выборке составило 1,73 (95% ДИ: 1,54, 1,95; I² = 75,4%), на основании чего был сделан вывод, что повышенный уровень ферритина независимо и положительно связан с наличием метаболического синдрома [14]. Согласно результатам поперечного обсервационного исследования (2020), пациенты с метаболическим синдромом имели значимо более высокий уровень ферритина в сравнении с группой здорового контроля.

В данном исследовании установлено, что содержание ферритина было прямо пропорционально ассоциировано с концентрацией инсулина в крови и индексом инсулинорезистентности НОМА. Как и в полученных нами результатах, отсутствовала связь между уровнями ферритина и HbA1c [15].

Несмотря на активное накопление данных, подтверждающих роль гиперферритинемии и перегрузки железом в развитии метаболического синдрома и НУО, работ, направленных на установление «отрезных» значений ферритина, обладающих диагностической ценностью в отношении предиабета и сахарного диабета 2-го типа, в литературе практически не представлено. В 2014 г. получены данные о диагностической ценности показателей метаболизма железа в выявлении сахарного диабета на когорте пациентов, страдающих хроническими гепатитами. Для сывороточного ферритина у пациентов с хроническим гепатитом при диагностическом пороге 234 мкг/л (= нг/мл) чувствительность оказалась равна 66,7%, специфичность – 73,9% (площадь под кривой = 0,735; $p = 0,001$) [2]. Диагностическая ценность маркеров феррокинетики в отношении ранних НУО, а именно предиабета, нами исследована впервые.

Вопрос взаимного влияния феррокинетики и липидного обмена является дискуссионным. Известно, что железо накапливается в атеросклеротических бляшках, однако является ли это причиной или следствием атеросклероза или только отражает процесс его прогрессирования, до сих пор предмет активного изучения.

В нашем исследовании были получены отрицательные корреляционные связи между содержанием ЛП-

ВП-холестерина и такими параметрами обмена железа, как гемоглобин, гематокрит и МСНС, а также положительные корреляционные связи между содержанием триглицеридов крови и уровнем железа сыворотки, а также НТЖ. Стоит отметить, что полученные результаты согласуются с данными недавних исследований. Так, в 2021 г. были опубликованы результаты перекрестного исследования Irish National Adult Nutrition Survey (период исследования 2008–2010 гг.). На выборке 1120 человек авторы оценивали влияние дисрегуляции феррокинетики на параметры метаболического контроля. С помощью линейного регрессионного анализа была выявлена значимая положительная взаимосвязь между содержанием триглицеридов и сывороточным ферритином у пациентов с ожирением и высоким риском развития перегрузки железом (концентрация ферритина сыворотки ≥ 200 нг/мл у мужчин и ≥ 150 нг/мл у женщин) в сравнении с группой лиц с ожирением, но нормальными запасами железа. Перегрузка железом была также ассоциирована с более низкими значениями ЛПВП-холестерина [16].

В ходе уже упомянутого исследования [15] в когорте пациентов с метаболическим синдромом также были выявлены положительные корреляционные связи между содержанием ферритина сыворотки и параметрами липидного спектра: общим холестерином, холестерином ЛПНП и триглицеридами. В той же группе пациентов ферритин отрицательно коррелировал с содержанием холестерина ЛПВП.

Отмеченные ассоциации сывороточного ферритина с маркерами дислипидемии, с одной стороны, «укладываются» в «железную теорию» атерогенеза и объясняют роль гиперферритинемии и ДСПЖ в развитии сердечно-сосудистой патологии, с другой стороны, могут быть преимущественно обусловлены ожирением, на фоне которого и развиваются как патология феррокинетики, так и нарушения липидного обмена.

Ограничения

Основным ограничением приведенного исследования является объем выборки. Для реализации заданной цели и оценки воспроизводимости полученных результатов продолжается набор пациентов. В рамках дальнейшего изучения проблемы планируется увеличить объем групп пациентов с НТГ и НГН, а также добавить группу впервые диагностированного сахарного диабета 2-го типа, что в перспективе позволит разработать алгоритм прогнозирования развития НУО с позиции состояния обмена железа.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с результатами отечественной и мировой литературы и указывают на то, что высокие уровни железа и ферритина положительно ассоциированы с такими компонентами метаболического синдрома, как НУО и дислипидемия. Ферритин является перспективным маркером-предиктором предиабета и сахарного диабета 2-го типа.

Литература / References

1. Fernández-Real J.M., McClain D., Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2169–2176. DOI: 10.2337/dc14-3082.
2. Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный фер-

ритин – предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;48(2):65–68.

Paltsev I.V., Kalinin A.L., Snitsarenko E.N. Serum ferritin as a predictor of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016;48(2):65–68. (In Russ.) URL: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/983> (06.12.2023).

3. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Лечащий врач*. 2017;12:60–67. Mechtiev S.N., Mechtieva O.A. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;12:60–67. (In Russ.). URL: <https://www.lvrach.ru/2017/12/15436872> (06.12.2023).
4. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Попова Е.В., Немерешина О.Н., Гатиатулина Е.Р., Скальная М.Г. и др. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый. *Микроэлементы в медицине*. 2015;16(2):3–9. (In Russ.). DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-2-3-9. Nikonorov A.A., Tinkov A.A., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E.R., Skalnaya M.G. et al. Iron in obesity: a victim or suspect. *Microelements in Medicine*. 2015;16(2):3–9. (In Russ.). DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-2-3-9.
5. World Health Organization. Assessing the Iron Status of populations: including literature reviews: report of a Joint, 2-e ed. Geneva; 2007. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75368> (27.02.2023).
6. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Geneva; 2011. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/> (06.12.2023).
7. Егшатын Л.В., Бирюкова Е.В. Влияния железодефицитной анемии на значения гликированного гемоглобина. *Лечение и профилактика*. 2015;2(14):60–64. Egshatyan L.V., Biryukova Ye.V. The effect of iron-deficiency anemia on glycosylated hemoglobin. *Lechenie i profilaktika*. 2015;2(14):60–64. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24071137> (06.12.2023).
8. Vinchi F., Muckenthaler M.U., Da Silva M.C., Balla G., Balla J., Jeney V. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. *Front. Pharmacol.* 2014;5:94. DOI: 10.3389/fphar.2014.00094.
9. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(3):6–16. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: Hypotheses and theories. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(3):6–16. (In Russ.). URL: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/250/289> (06.12.2023).
10. Fernández-Real J.M., McClain D., Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2169–2176. DOI: 10.2337/dc14-3082.
11. Swaminathan S., Fonseca V.A., Alam M.G., Shah S.V. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1926–1933. DOI: 10.2337/dc06-2625.
12. Simcox J.A., McClain D.A. Iron and diabetes risk. *Cell. Metab.* 2013;17(3):329–341. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.007.
13. Fernández-Real J.M., Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):513–526. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70174-8.
14. Abril-Ulloa V., Flores-Mateo G., Solà-Alberich R., Manuel-y-Keenoy B., Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 2014;14:483. DOI: 10.1186/1471-2458-14-483.
15. Srivastav S.K., Mir I.A., Bansal N., Singh P.K., Kumari R., Deshmukh A. Serum ferritin in metabolic syndrome-mechanisms and clinical applications. *Pathophysiology*. 2022;29(2):319–325. DOI: 10.3390/pathophysiology29020023.
16. Moore Heslin A., O'Donnell A., Buffini M., Nugent A.P., Walton J., Flynn A. et al. Risk of Iron overload in obesity and implications in metabolic health. *Nutrients*. 2021;13(5):1539. DOI: 10.3390/nu13051539.

Информация о вкладе авторов

Мусина Н.Н. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

Славкина Я.С. – анализ полученных данных, написание статьи.

Петрухина Д.А. – анализ полученных данных, написание статьи.

Зима А.П. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Прохоренко Т.С. – анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

Завадовская В.Д. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

Саприна Т.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мусина Надежда Нурлановна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, врач-эндокринолог, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>.

E-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Славкина Яна Сергеевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, врач-эндокринолог, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>.

E-mail: yanochka_31104@mail.ru.

Петрухина Дарья Андреевна, ординатор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава Рос-

Information on author contributions

Musina N.N. – study concept and design, data collection and analysis, writing the article.

Slavkina Y.S. – obtained data analysis, writing an article.

Petrukhina D.A. – obtained data analysis, writing an article.

Zima A.P. – study concept and design, obtained data analysis, review of critical intellectual content.

Prokhorenko T.S. – obtained data analysis, substantiation of the manuscript and review of critical intellectual content, revision to enhance the scientific value of the text.

Zavadovskaya V.D. – substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, editing to increase the scientific value of the text.

Saprina T.V. – study concept and design, obtained data analysis, substantiation of the manuscript and review of critical intellectual content, revisions to enhance the scientific value of the text.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Nadiezha N. Musina, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology; Endocrinologist, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>.

E-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Yana S. Slavkina, Graduate Student, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology; Endocrinologist, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>.

E-mail: yanochka_31104@mail.ru.

Daria A. Petrukhina, Medical Resident, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>.

E-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru.

сии, Томск, <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>.

E-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru.

Зима Анастасия Павловна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.

E-mail: zima2302@gmail.com.

Прохоренко Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, врач лабораторной диагностики, Томский региональный центр крови, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>.

E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com.

Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-6231-7650>.

E-mail: zavadovskaya.vd@ssmu.ru.

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, заведующий эндокринологической клиникой, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

✉ **Мусина Надежда Нурлановна**, e-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Anastasiia P. Zima, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.

E-mail: zima2302@gmail.com.

Tatiana S. Prokhorenko, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>.

E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com.

Vera D. Zavadovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-6231-7650>.

E-mail: zavadovskaya.vd@ssmu.ru.

Tatiana V. Saprina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Head of the Endocrinology Clinic, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

✉ **Nadezhda N. Musina**, e-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Received 06.09.2023;
review received 29.11.2023;
accepted for publication 22.12.2023.

Поступила 06.09.2023;
рецензия получена 29.11.2023;
принята к публикации 22.12.2023.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-136-143>
УДК 616.36-092.9:616-008.615

Влияние хронического предаторного стресса на гистоструктуру печени крыс

И.В. Андреева¹, А.А. Виноградов², Р.Ю. Симаков²,
А.А. Натальский², М.А. Туркова²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 1

² Рязанский государственный университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РязГМУ Минздрава России), 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Аннотация

Введение. Одним из актуальных вопросов современной физиологии кровообращения является изучение особенностей влияния хронического эмоционального стресса на гистоструктуру печени.

Цель исследования: изучение изменений гистоструктуры печени при моделировании хронического предаторного стресса.

Материал и методы. Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, разделенных на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. Моделирование хронического предаторного стресса выполняли по методике В.Э. Цейликман и соавт. (2021). Проводили гистологическое исследование печени у животных контрольной и экспериментальной групп. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. В условиях хронического предаторного стресса в печени крыс развиваются стрессиндуцированные изменения. Происходит трансформация гепатоцитов с развитием дистрофических изменений, расширение и полнокровие синусоидальных капилляров со сдавлением печеночных балок и разрушением печеночных долек, уменьшение паренхиматозно-стромального соотношения. Появляются очаги пенистого скопления макрофагов без признаков некроза, единичных или групповых апоптотических гепатоцитов, формируются некротические очаги. Увеличивается количество клеток Купфера и двуядерных гепатоцитов.

Заключение. При хроническом предаторном стрессе в печени крыс развиваются процессы дистрофии, некроза и апоптоза гепатоцитов, появляются признаки фагоцитоза и регенеративных процессов, происходит снижение иммунной защиты.

Ключевые слова:	печень; гистоструктура; предаторный стресс; крысы Wistar; стрессиндуцированные изменения.
Финансирование:	при проведении исследования использовалось бюджетное финансирование НИР ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики и одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№ 25, 2021 г.).
Для цитирования:	Андреева И.В., Виноградов А.А., Симаков Р.Ю., Натальский А.А., Туркова М.А. Влияние хронического предаторного стресса на гистоструктуру печени крыс. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):136–143. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-136-143 .

✉ Андреева Ирина Владимировна, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

The effect of chronic predatory stress on the histostructure of the rat liver

Irina V. Andreeva¹, Alexander A. Vinogradov², Roman Yu. Simakov²,
Alexander A. Natal'skiy², Mariya A. Turkova²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
61/2, Shchepkina str. building 1, Moscow, 1129110, Russian Federation

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov,
7, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation

Abstract

One of the topical issues of modern circulatory physiology is the study of the peculiarities of the influence of chronic emotional stress on the histostructure of the liver.

Aim: To study changes in the histostructure of the liver in the simulation of chronic predatory stress.

Methodology and Research Methods. The study was conducted on 60 male Wistar rats weighing 220–370 g, divided into control and experimental groups of 30 rats each. Modeling of chronic predatory stress was performed according to the method of V.E. Zeilikman et al. (2021). Histological examination of the liver was performed in animals of the control and experimental groups. The preparations were stained with hematoxylin-eosin.

Results. Under conditions of chronic predatory stress, stress-induced changes develop in the liver of rats. Transformation of hepatocytes occurs with the development of dystrophic changes, expansion and fullness of sinusoidal capillaries with compression of hepatic beams and destruction of hepatic lobules, a decrease in the parenchymal-stromal ratio. Foci of foamy accumulation of macrophages appear without signs of necrosis, single or group apoptotic hepatocytes. Necrotic foci are formed. The number of Kupffer cells and binucleated hepatocytes increases.

Conclusion. With chronic predatory stress, the processes of dystrophy, necrosis and apoptosis of hepatocytes, signs of phagocytosis and regenerative processes, and decreased immune protection develop in the liver of rats.

Keywords:	liver; histostructure; predatory stress; Wistar rats; stress-induced changes.
Funding:	during the study, budgetary funding was used for research of the Ryazan State Medical University.
Compliance with ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of good laboratory practice and approved at a meeting of the bioethical commission of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 25, 2021).
For citation:	Andreeva I.V., Vinogradov A.A., Simakov R.Yu., Natal'skiy A.A., Turkova M.A. The effect of chronic predatory stress on the histostructure of the rat liver. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):136–143. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-136-143 .

Введение

Хронический психоэмоциональный стресс постоянно сопровождает жизнь человека [1]. При этом достаточно хорошо исследовано влияние хронического стресса на гормональный и иммунологический статус, сердечно-сосудистую систему и другие органы. Однако влияние хронического эмоционального стресса на гемодинамику и гистоструктуру печени остается недостаточно исследованным. В многочисленных публикациях показано, что под влиянием стрессовых факторов в печени наблюдаются выраженные морфологические и биохимические изменения [2, 3]. В основе адаптивных стрессорных изменений лежит переключение метаболизма на расходование энергоемких липидных резервов у экспериментальных животных [4]. Развиваются стеатоз и неалкогольная жировая болезнь печени, увеличивается содержание триглицеридов, общего холесте-

на, уровней ИЛ-6 и ФНО в печени, запускается апоптоз гепатоцитов [3]. При этом нарушение функционального состояния печени в дальнейшем способно оказывать значительное негативное воздействие на весь организм [5].

Длительное стрессорное воздействие способно значительно влиять на печень [6]. Существуют различные мнения о влиянии хронического стресса на состояние печени. Одни авторы подчеркивают, что действие хронического стресса приводит к структурным и функциональным нарушениям в ткани печени, выражающимся в дегенеративных и деструктивных изменениях, застойных явлениях, холестазах в печеночной ткани, изменениях репаративных процессов [5]. У животных, перенесших хронический стресс, изменения в печени характеризовались нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями гепатоцитов, наблюдалась активация репаративных процессов [2].

Другие авторы при моделировании хронического стресса в течение 3 нед. не выявили достоверных нарушений репаративной функции печени относительно контрольной группы животных [7]. Обнаружены возрастные изменения в стенке воротной вены печени [8].

Известны различные способы моделирования острого и хронического стресса у лабораторных животных, что не дает возможности адекватного сравнения полученных результатов. Кроме того, имеет значение пол животных, стрессоустойчивость, влияние предыдущего воздействия стресса на гипофизарно-надпочечниковый ответ на дальнейший стресс у крыс с различным глюкокортикоидным статусом [9]. Изменения гормонального статуса животных в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники также весьма различны в разные сроки эксперимента и зависят от времени суток [10].

Достаточно хорошей моделью хронического эмоционального стрессорного расстройства является стресс хищником (предаторный стресс), разработанный R.E. Adames, T. Shallow (1993). Способ предполагает использование в качестве стрессора хищника, который вызывает у грызунов врожденную стрессовую угрозу, включающую в себя фактическую или возможную смерть, или получение серьезной травмы. В модификации метода формирования предаторного стресса В.Э. Цейликмана и соавт. (2021) стрессирующий фактор (мочу кошки) помещают непосредственно в клетку животных в течение 10 дней. Такой подход моделирования хронического стресса может быть сопоставим или может соответствовать переживанию различных стихийных бедствий, вторжению сил противника на территорию непосредственного проживания людей (дом, жилье) [11]. Имеются различные мнения по изменению биохимических маркеров и гистоструктуры печени при моделировании хронического стресса у крыс, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучение изменений гистоструктуры печени при моделировании хронического предаторного стресса.

Материал и методы

Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Здоровье животных, в том числе отсутствие у них паразитарных и других инфекционных заболеваний, подтверждено Ветеринарным свидетельством № 19211027545, выданным ГБУВ МО «Территориальное ветеринарное управление Московской области № 5» Чеховской участковой ветеринарной лечебницы от 29.05.2023 г. Возраст крыс соответствовал зрелому (репродуктивному периоду) по возрастной периодизации онтогенеза крыс И.П. Западнюк и соавт. (1983), В.И. Беякова (2021). Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой.

Эксперимент по моделированию хронического эмоционального предаторного стресса путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней проводили в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по методике В.Э. Цейликмана и соавт. (2021). Эксперимент по моделированию хронического эмоционального предаторного стресса от запаха хищника не приводит к физическим травмам (этологически значимое воздействие): грызуны используют обонятельную сенсорную систему для поведения, связанного с выживанием. Во время

проведения эксперимента каждую крысу помещали в отдельную маркированную клетку. В каждой клетке ежедневно в течение 10 дней устанавливали емкость с мочой кошки на 1 ч [11]. После окончания эксперимента у животных контрольной и экспериментальной групп из центральных и периферических участков печени брали участки ткани размером до 10 × 10 мм для гистологических исследований. Фиксацию, обезвоживание, заливку в парафиновые блоки, изготовление срезов толщиной 15 и 20 мкм, окрашивание их гематоксилином и эозином выполняли по общепринятой методике. Полученные препараты изучали, описывали по A.W.H. Chan et al. (2014) [12] и фотографировали с помощью цифрового микроскопа Delta Optical (Китай).

При содержании животных руководствовались «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015 г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики и было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№ 25, 2021 г.).

Результаты и обсуждение

В результате исследования гистологических препаратов печени животных экспериментальной группы установлен мозаичный характер поражений печеночной паренхимы. На срезах выявлено чередование измененных участков с практически неизменными. В большей степени изменения обнаружены в периферических участках печени, где преимущественно было выражено венозное полнокровие. В плоскости среза гистологических препаратов определяли печеночные дольки с полнокровными центральными венами, в которые впадали синусоидальные капилляры с увеличивающимся диаметром от периферии печеночной дольки до впадения в центральную вену. Это придавало препарату вид венозного застоя в синусоидальных капиллярах с выраженным стремлением слияния соседних печеночных долек со структуральными разрушениями. Это сопровождалось удвоением центральных вен (рис. 1А и 1Б).

На гистологических препаратах печени крыс экспериментальной группы выявлены полнокровные синусоидные капилляры, которые сдавливали набухшие гепатоциты с разреженной цитоплазмой. В гепатоцитах визуализировали многочисленные слабозонофильные глобулярные включения и множество мелких жировых капель, которые смещали ядро к периферии. Цитоплазма гепатоцитов приобретала пенный вид (рис. 1В и 1Г). Установлено появление телец Мэллори – Денка (рис. 1В) [13].

На части гистологических препаратов выявлено удвоение печеночной балки, которая построена двумя и более рядами гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра. Цитоплазма этих гепатоцитов выглядела однородной, не имеющей эозинофильных глобулярных включений и жировых капель. Это можно расценивать как включение процесса регенерации (рис. 1Г).

Наряду с регенеративными проявлениями на гистологических препаратах определялись очаги пенистого скопления макрофагов без какого-либо существенного некроза, а также единичные или групповые апоптотические гепатоциты, содержащие пикнотическое ядро и сморщенную угловатую гиперэозинфильную цитоплазму без признаков воспалительной реакции (рис. 2А и 2Б). Пенистые скопления макрофагов обычно связывают с ослабленным иммунитетом [12]. На гистологических пре-

паратах определялись участки с расширенными синусоидными капиллярами, нарушения балочной структуры печеночной дольки и признаки гидропической дистрофии гепатоцитов, имеющие разную степень выраженности в различных отделах.

В поле зрения микроскопа выявлены диффузно распределенные или мелкоочаговые скопления клеток Купфера (рис. 2В и 2Г) с пенистой микровезикулярной цитоплазмой.

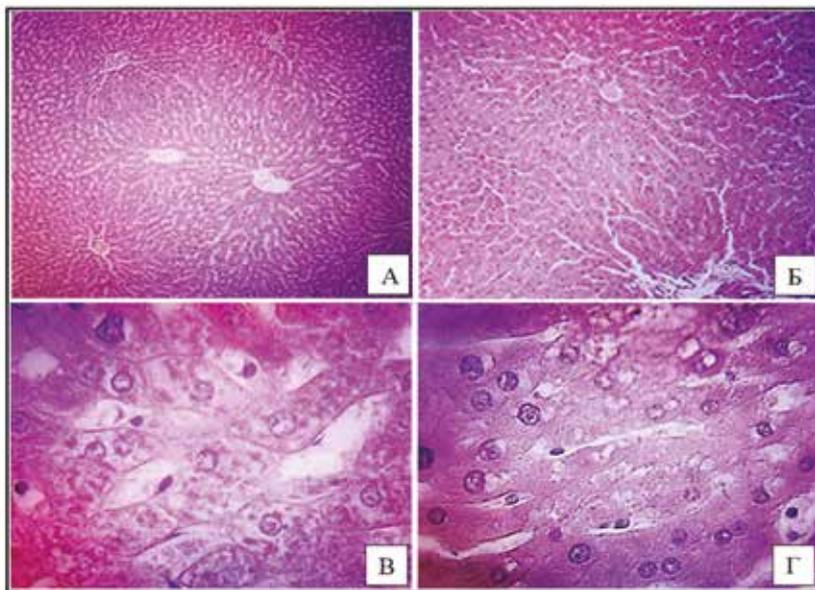


Рис. 1. Гистологические препараты печени крысы экспериментальной группы. А – полнокровные синусоидальные капилляры и центральные вены; Б – слияние печеночных долек с удвоением центральных вен; В – сдавление гепатоцитов полнокровными синусоидальными капиллярами. Цитоплазма гепатоцитов имеет пенистый вид, определяются тельца Мэллори – Денка; Г – гепатоциты содержат многочисленные эозинофильные глобулярные включения и мелкие жировые капли. Удвоение печеночной балки с мелкоядерными гепатоцитами и с однородно выраженной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение А и Б $\times 130$; В и Г $\times 960$

Fig. 1. Histological preparations of the rat liver of the experimental group. А - Full-blooded sinusoidal capillaries and central veins; Б - Fusion of hepatic lobules with doubling of central veins; В - Compression of hepatocytes with full-blooded sinusoidal capillaries. The cytoplasm of hepatocytes has a foamy appearance, Mallory - Denk corpuscles are determined; Г - Hepatocytes contain numerous eosinophilic globular inclusions and small fat droplets. Doubling of the hepatic girder with small-core hepatocytes and with a homogeneous cytoplasm. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification - А and Б $\times 130$; В and Г $\times 960$.

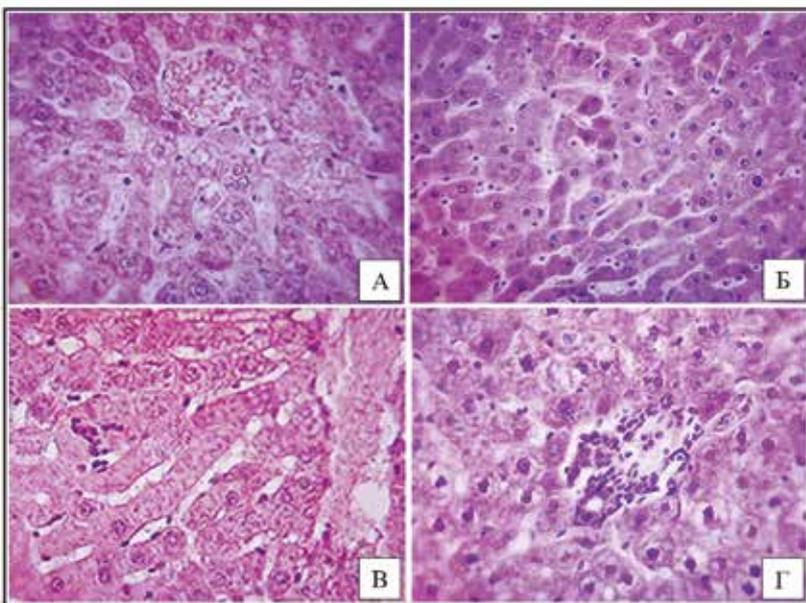


Рис. 2. Гистологические препараты печени крысы экспериментальной группы. А – очаги пенистого скопления макрофагов; Б – апоптотические гепатоциты со сморщенной угловатой формы и пикнотическими ядрами. Нарушения балочной структуры печеночной дольки с признаками гидропической дистрофии гепатоцитов; В – мелкоочаговое скопление клеток Купфера, фагоцитирующих погибший гепатоцит; Г – очаговое скопление клеток Купфера с пенистой микровезикулярной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение – А и В $\times 960$; Б и Г $\times 380$

Fig. 2. Histological preparations of the rat liver of the experimental group. А - Foci of foamy accumulation of macrophages; Б - Apoptotic hepatocytes with wrinkled angular cytoplasm and pyknotic nuclei. Violations of the beam structure of the hepatic lobule with signs of hydropic dystrophy of hepatocytes; В - Small-focal accumulation of Kupffer cells phagocytizing the dead hepatocyte; Г - Focal accumulation of Kupffer cells with foamy microvesicular cytoplasm. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification - А and В $\times 960$; Б and Г $\times 380$

Групповое скопление клеток Купфера чаще находилось в непосредственной близости с гепатоцитами в стадии апоптоза и признаками нарушения целостности плазмолеммы (рис. 3А). Кроме того, были определены

мелкоочаговые некротические изменения, образовавшиеся при нарушении трофики гепатоцитов в связи с разрушением синусоидального капилляра. В этом месте также обнаружены гепатоциты с гликогенированными ядрами,

клетки Купфера и двуядерные гепатоциты. В поврежденных гепатоцитах наблюдали выраженное набухание и разрежение цитоплазмы. В последней имелись многочисленные слабоэозинофильные глобулярные интрацитоплазматические включения и мелкие жировые капли. Ядра были смещены к периферии клетки или отсутствовали (рис. 3Б).

Проведенное исследование позволило выявить у крыс процессы репаративной регенерации печени в усло-

виях хронического эмоционального стресса. Обнаружено увеличение количества двуядерных гепатоцитов, что свидетельствовало об усилении активности регенераторных процессов. Достоверное увеличение двуядерных клеток в паренхиме печени являлось отражением стимуляции клеточной регенерации [14] (рис. 3В). Наряду с этим выявлены гепатоциты с выраженным клеточным набуханием и разрежением цитоплазмы. Также отмечено появление телец Мэллори – Денка (рис. 3Г).

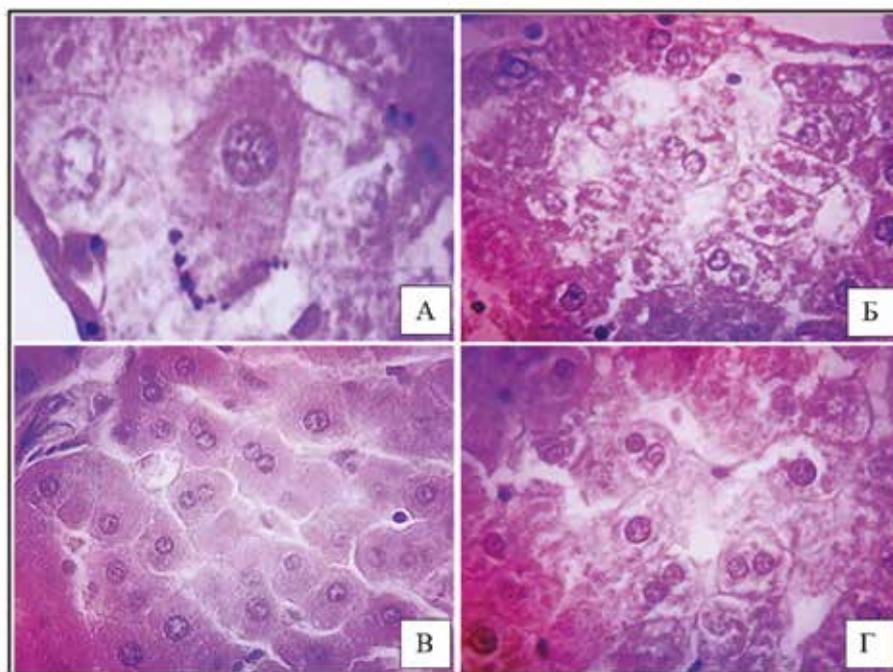


Рис. 3. Гистологические препараты печени крысы экспериментальной группы. А – гепатоцит в стадии апоптоза с признаками нарушения целостности плазмолеммы, фагоцитируемый клетками Купфера; Б – очаг некротических изменений гепатоцитов при разрушении синусоидального капилляра. По периферии некроза – клетки Купфера и поврежденные гепатоциты с выраженным набуханием цитоплазмы, глобулярными интрацитоплазматическими включениями и мелкими жировыми каплями. Ядра гепатоцитов смещены к периферии клетки или отсутствуют; В – увеличение количества двуядерных гепатоцитов; Г – гепатоциты с выраженным клеточным набуханием и разрежением цитоплазмы, появлением телец Мэллори – Денка. Увеличение количества двуядерных гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 960
Fig. 3. Histological preparations of the rat liver of the experimental group. А – A hepatocyte in the apoptosis stage with signs of violation of the integrity of the plasmollemma, phagocytized by Kupfer cells; Б – A focus of necrotic changes in hepatocytes during the destruction of the sinusoidal capillary. Along the periphery of necrosis there are Kupfer cells and damaged hepatocytes with pronounced swelling of the cytoplasm, globular intracytoplasmic inclusions and small fat droplets. The nuclei of hepatocytes are shifted to the periphery of the cell or are absent; В – An increase in the number of binucleated hepatocytes; Г – Hepatocytes with pronounced cellular swelling and dilution of the cytoplasm, the appearance of Mallory – Denk bodies. An increase in the number of binuclear hepatocytes. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification is × 960

В процессе исследования установлено, что поражение периферических отделов печени было выражено в большей степени, чем центральных. Однако общая структура печени как центральных, так и периферических отделов имела мозаичный вид, который характеризовался чередованием пораженных участков печеночной паренхимы с практически интактными.

Проведенное экспериментальное исследование позволило выявить стрессиндуцированные изменения гистоструктуры в пораженных участках печеночной паренхимы. В доступной литературе мы не нашли однозначного определения структурных изменений в печени в условиях хронического стресса. В большинстве публикаций, вне зависимости от способа моделирования стрес-

са, был описан комплекс стрессиндуцированных изменений печеночной паренхимы, из которых можно выделить следующие: расширение синусоидных капилляров; появление периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации; дезорганизацию балочной структуры с деструктивными изменениями гепатоцитов, признаки неалкогольной жировой дистрофии печени; уменьшение количества многоядерных гепатоцитов [15].

Обнаруженные нами стрессиндуцированные структурные изменения печеночной паренхимы после хронического предаторного стресса частично или фрагментарно отличались от данных, описанных в литературе. Практически во всех отделах органа диаметр синусоидальных капилляров динамично расширялся от периферии пече-

ночной дольки до впадения в полнокровную центральную вену. При этом печеночная долька приобретала вид, характерный для венозного полнокровия. Однако типичных изменений, определяемых при мускатном поражении печени, мы не выявили. Известно, что стресс может быть одним из значимых факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [16]. При этом возможно повышение давления в нижней полой вене [17], что может стать причиной замедления оттока крови по печеночным венам в нижнюю полую вену. Об этом свидетельствуют особенности трансформации синусоидно-капиллярного русла печеночной дольки с полнокровной центральной веной. Это, вероятно, явилось основой для формирования венозного застоя в синусоидальных капиллярах. Требуется дополнительное целенаправленное экспериментальное исследование, поскольку в литературе мы не нашли подтверждения наших предположений. Кроме того, расширенные, полнокровные синусоидальные капилляры могут способствовать уменьшению паренхиматозно-стромального соотношения [5].

Обнаруженные нами стрессиндуцированные изменения печеночной паренхимы включали разрушение балочной структуры печеночной дольки со слиянием печеночных долек и удвоением центральных вен; трансформацию гепатоцитов с выраженным набуханием цитоплазмы, в которой глобулярные интрацитоплазматические включения и мелкие жировые капли придавали ей пенистый вид. Ядра гепатоцитов смещались к периферии клетки или отсутствовали. Пенистый вид цитоплазмы гепатоцитов обычно характерен для паренхиматозных дистрофий – гиалиново-капельной (внутриклеточный гиалиноз), гидропической (вакуольная, водяночная) дистрофий и мелкокапельного ожирения (микровезикулярный стеатоз) [18].

При разрыве стенки синусоидального капилляра нарушалась трофика гепатоцитов, что выражалось в формировании некротического очага. В печеночной паренхиме также определялись очаги пенистого скопления макрофагов без каких-либо существенных признаков некроза, что обычно связывают с ослабленным иммунитетом [12]. Были обнаружены гепатоциты в состоянии апоптоза, которые содержали пикнотическое ядро и имели сморщенную угловатую гиперэозинофильную цитоплазму. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец («апоптотические тельца»), которые фагоцитируются окружающими клетками (см. рис. 3А). В отличие от некроза апоптоз никогда не сопровождается воспалительной реакцией. В развитии апоптоза гепатоцитов значительную роль играет начинающийся стеатоз печени [19].

Выявленные изменения печеночной паренхимы сопровождалось увеличением количества резидентных макрофагов – клеток Купфера, которые располагались диффузно вокруг очагового процесса, апоптотических гепатоцитов с признаками нарушения целостности плазмолеммы или образовывали мелкоочаговые скопления. Согласно данным литературы, в условиях эндо- и экзогенного повреждения печени протекторный механизм

клеток Купфера включает в себя по крайней мере два адаптационных механизма. Оба механизма активируются в результате высвобождения медиаторов клетки Купфера в синусоидальное пространство и их воздействия на гепатоциты. Первый механизм активируется посредством инициации неспецифической реакции на основной механизм клеточного стресса (повреждение), второй – при накоплении клеточного стресса, являющегося фактором тканевого стресса [20].

На ряде препаратов выявлены тельца Мэллори – Денка. В настоящего времени нет единого взгляда при описании значения появления телец Мэллори. Обсуждается вопрос об их причастности к аутоиммунной воспалительной реакции [13].

Наряду с дистрофическими стрессиндуцированными изменениями печеночной паренхимы были выявлены печеночные дольки с признаками активизации процесса регенерации. Определена репродукция печеночной балки, которая была построена двумя и более рядами гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра [12]. Цитоплазма этих гепатоцитов была однородной и не имела эозинофильных глобулярных включений и жировых капель. Кроме этого, в печеночных дольках увеличивается количество двуядерных гепатоцитов. Некоторые исследователи считают, что образование двуядерных гепатоцитов из одноядерных при регенерации есть резерв полиплоидизации. Вероятно, рост количества двуядерных гепатоцитов свидетельствует об усилении интенсивности регенерации паренхимы печени на внутриклеточном уровне [14].

Заключение

В условиях хронического предаторного стресса в паренхиме печени крыс развиваются стрессиндуцированные изменения с характерными гистоструктурными трансформациями. Эти трансформации связаны с полнокровными синусоидальными капиллярами, которые вытесняют и сдавливают окружающие их печеночные балки, разрушая балочную структуру печеночных долек. Полнокровные синусоидальные капилляры способствуют уменьшению паренхиматозно-стромального соотношения. Происходит трансформация гепатоцитов с выраженным набуханием цитоплазмы, которая приобретает пенистый вид вследствие развития паренхиматозных дистрофий. Появляются признаки неалкогольной жировой дистрофии печени. Снижается иммунная защита, что проявляется очагами пенистого скопления макрофагов без признаков некроза, а также единичных или групповых апоптотических гепатоцитов. Разрыв стенки синусоидального капилляра вызывает формирование некротических очагов. Развитие стрессиндуцированных изменений ведет к повышенному фагоцитозу, в связи с чем увеличивается количество резидентных макрофагов – клеток Купфера. Наряду с деструктивными изменениями происходит репродукция печеночной паренхимы за счет регенеративных процессов печеночных балок и увеличения количества двуядерных гепатоцитов.

Ограничение исследования

Исследование выполнено на ограниченном количестве животных.

Литература / References

- Sara J.D.S., Toya T., Ahmad A., Clark M.M., Gilliam W.P., Lerman L.O. et al. Mental stress and its effects on vascular health. *Mayo. Clin. Proc.* 2022;97(5):951–990. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004.
- Литвиненко А.Н., Зиновкин Д.А., Угольник Т.С. Морфологические и морфометрические параметры ткани печени лабораторных животных после моделирования хронического стресса. *Проблемы здоровья и экологии.* 2018;58(4):56–60.
Litvinenko A.N., Zinovkin D.A., Ugnolnik T.S. Morphologic and morphometric parameters of the liver tissue of laboratory animals after modeling of chronic stress. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2018;58(4):56–60. (In Russ.).
- Liu Y.Z., Chen J.K., Zhang Y., Wang X., Qu S., Jiang C.L. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:106. DOI: 10.1186/1471-230X-14-106.
- Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013;2:67–70.
Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Spryigin V.G., Momot T.V. Disturbances in metabolic processes in liver of rats exposed to stress. *Pacific Medical Journal.* 2013;2:67–70. (In Russ.).
- Бельых А.Е., Дудка В.Т., Бобынцев И.И., Крюков А.А. Морфология печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016;10(4):59–66.
Belykh A.E., Dudka V.T., Bobyntsev I.I., Kryukov A.A. Rats' liver morphology in conditions of acute foot-shock stress against the background of delta sleep-inducing peptide injection. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and His Health".* 2016;10(4):59–66 (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2016-4/10.
- Шепелева О.М., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние АКГ4-7-ррр (семакса) на морфологию печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2017;11(3):81–85.
Shepeleva O.M., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. The effect of AKTG4-7-pgp peptide (semax) on the liver structure in rats under acute foot-shock stress *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health".* 2017;11(3):81–85 (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2017-3/14.
- Andersen K.J., Knudsen A.R., Wiborg O., Mortensen F.V. Chronic stress does not impair liver regeneration in rats. *Regen. Med. Res.* 2015;3:2. DOI: 10.1186/s40340-015-0011-8.
- Андреева И.В., Телия В.Д., Глуховец И.Б., Симаков Р.Ю. Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2022;21(4):67–74.
Andreeva I.V., Telia V.D., Glukhovets I.B., Simakov R.Yu. Age-related changes of rats portal vein hemodynamics and morphometry. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022;21(4):67–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.
- Фоменко Е.В., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Бельых А.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2017;4:108–113.
Fomenko E.V., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Garbelotto N.K., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Selank influence on morphological state of rat hepatocytes under acute restraint stress *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health".* 2017;11(4):108–113 (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2017-4/19.
- Retana-Márquez S., Bonilla-Jaime H., Vázquez-Palacios G., Domínguez-Salazar E., Martínez-García R., Velázquez-Moctezuma J. Body weight gain and diurnal differences of corticosterone changes in response to acute and chronic stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(2):207–227. DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00017-3.
- Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс. Патент RU 2746901 С1; А61В5/16, G09В23/28, G01N33/68, G01N33/74. Цейликман В.Э., Лапшин М.С., Комелькова М.В., Сарapultsev А.П., Цейликман О.Б., Дятлов Д.А., Манухина Е.Б. Владелец патента: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)» (RU). Дата регистрации: 22.04.2021.
A method for modeling post-traumatic stress disorder in laboratory rats. Patent RU 2746901; A61B5/16, G09B23/28, G01N33/68, G01N33/74. Tseilikman V.E., Lapshin M.S., Komelkova M.V., Sarapultsev A.P., Tseilikman O.B., Dyatlov D.A., Manukhina E.B. Vladelec patenta: Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «YUzhno-Ural'skij gosudarstvennyj universitet (nacional'nyj issledovatel'skij universitet)» FGAOU VO «YUUrGU (NIU)» (Date of registration: 22.04.2021. (In Russ.)). <https://patent.ru/patent/RU2746901C1>.
- Chan A.W.H., Quaglia A., Haug B., Burt A. Atlas of liver pathology. Springer New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 2014:248.
- Пауков В.С., Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Штемплевская Е.В. Современный взгляд на тельца Мэллори. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2019;8(4):5–12.
Paukov V.S., Kirillov Yu.A., Chernov I.A., Shtemplevskaya E.V. A modern view of Mallory's taurus. *Clinical and experimental morphology.* 2019;8(4):5–12. (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.5-12.
- Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп. Екатеринбург: Юника; 2017:106.
Blinkova N.B., Sazonov S.V., Leontiev S.L. Hepatocyte polyploidy in liver regeneration in chronic hepatitis in patients from different age groups. Yekaterinburg: Yunika; 2017:106. (In Russ.). URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/1583> (17.04.2024).
- Allameh R., Niayesh-Mehr A., Aliarab G., Sebastiani K. Pantopoulos oxidative stress in liver pathophysiology and disease. *Antioxidants.* 2023;12(9):1653. DOI: 10.3390/antiox12091653.
- Малюкова Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия. *Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки.* 2020;6:194–199.
Malyukova T.I. Response of the cardiovascular system to stress influences. *Modern problems of science and education.* 2020;6:194–199. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30248.
- Mohrman D.E. Cardiovascular Physiology. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006:900.
- Бич Т.А., Портянко А.С. Болезни печени и желчного пузыря. Минск: БГМУ; 2013:40.
Beach T.A., Portyanko A.S. Liver and gallbladder diseases. Minsk: BSMU; 2013:40. (In Russ.).
- Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Апоптоз гепатоцитов при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;157(9):81–85.
Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. Apoptosis of hepatocytes in the early form of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;157(9): 81–85. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-81-85.
- Воробьева А.В., Бицюк Д.М. Роль клеток Купфера в регуляции функции гепатоцитов. *Синергия наук.* 2017;18:1126–1131.
Vorob'jova A.V., Junsj D.M. The role of Kupffer cells in regulation of hepatocytes function. *Sinergija nauk.* 2017;18:1126–1131. (In Russ.). URL: <http://synergy-journal.ru/archive/article1494> (26.12.2023).

Информация о вкладе авторов

Андреева И.В. предложила концепцию исследования, разработала его протокол.

Симаков Р.Ю., Андреева И.В., Натальский А.А., Туркова М.А. провели экспериментальное исследование, осуществили забор материала для гистологического исследования.

Виноградов А.А. провел описание гистологических препаратов и оценку выявленной патологии и участвовал в обсуждении результатов.

Симаков Р.Ю., Туркова М.А. написали первую версию рукописи, вместе с Натальским А.А. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Information on author contributions

Andreeva I.V. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Simakov R.Y., Andreeva I.V., Natalskiy A.A., Turkova M.A. conducted an experimental study and collected material for histological examination.

Vinogradov A.A. conducted a description of histological preparations and assessed the revealed pathology and participated in the discussion of the results.

Simakov R.Y., Turkova M.A. wrote the first version of the manuscript, together with Natalskiy A.A. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Андреева И.В., Виноградов А.А. выполнили окончательную доработку статьи.

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

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Андреева Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, <http://orcid.org/0000-0001-6946-3036>.

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Виноградов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>.

E-mail: alexanvin@yandex.ru.

Симаков Роман Юрьевич, соискатель; врач-хирург, врач ультразвуковой диагностики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, <http://orcid.org/0000-0002-3950-2943>.

E-mail: simakovryazan@gmail.com.

Натальский Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, <http://orcid.org/0000-0002-2387-3440>.

E-mail: lorey1983@gmail.ru.

Туркова Мария Александровна, студент, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, <http://orcid.org/0009-0000-5470-284X>.

E-mail: mariya19turkova@gmail.com.

 **Андреева Ирина Владимировна**, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Поступила 22.01.2024;
рецензия получена 07.03.2024;
принята к публикации 18.04.2024.

Andreeva I.V. and Vinogradov A.A. completed the final revision of the article.

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

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

Information about the authors

Irina V. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Ultrasound and Functional Diagnostics, "MONIKI", Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-6946-3036>.

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Alexander A. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>.

E-mail: alexanvin@yandex.ru.

Roman Yu. Simakov, Postgraduate Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, <http://orcid.org/0000-0002-3950-2943>.

E-mail: simakovryazan@gmail.com.

Alexander A. Natalskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, <http://orcid.org/0000-0002-2387-3440>.

E-mail: lorey1983@gmail.ru.

Mariya A. Turkova, Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, <http://orcid.org/0009-0000-5470-284X>.

E-mail: mariya19turkova@gmail.com.

 **Irina V. Andreeva**, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Received 22.01.2024;
review received 07.03.2024;
accepted for publication 18.04.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-144-149>
УДК 616.5-002.73

Влияние гидрокортизона на течение лепрозной инфекции в эксперименте

Г.Н. Геннатулина¹, Л.В. Сароянц^{1, 2}

¹ Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России), 414000, Российская Федерация, Астрахань, Бакинская, 121

² Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева (АГУ им. В.Н. Татищева), 414056, Российская Федерация, Астрахань, Татищева, 20а

Аннотация

Лепра является хроническим инфекционным заболеванием, вызываемым *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), сопровождающимся нарушением различных звеньев иммунитета. В связи с этим разработка экспериментальной модели лепры может основываться на создании искусственного дефекта макрофагального звена, в частности, с использованием глюкокортикоидов.

Цель исследования: разработка и характеристика модели генерализованной лепрозной инфекции у мышей на фоне длительного введения гидрокортизона (ГК).

Материал и методы. Для проведения исследования были сформированы контрольная группа, состоящая из 50 мышей, зараженных по методу Шепарда, и опытная группа, включавшая 50 мышей, аналогично зараженных на фоне введения ГК. ГК вводили внутримышечно в разовой суточной дозе 25 мг/кг в первый день за 2 ч до заражения взвесью *M. leprae*, затем в виде 4 курсов по 2 нед. с двухнедельными интервалами.

Результаты. Введение ГК приводило к ускорению размножения микобактерий в подушечке лапы по сравнению с контролем (без ГК). Генерализация лепрозной инфекции подтверждается наличием лепроматозных структур в виде гранулем из макрофагов с высоким содержанием *M. leprae* в ткани печени, селезенки, легких и почках.

Заключение. Данная модель позволяет изучать свойства возбудителя и механизмы патогенеза заболевания, а в перспективе осуществлять скрининг фармакологических препаратов с потенциальной противолепрозной активностью.

Ключевые слова:	<i>Mycobacterium leprae</i> ; лепрозный процесс; экспериментальная модель; мыши; гидрокортизон; макрофаги.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках гос. задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121110900083-0 «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».
Соответствие принципам этики:	работа одобрена локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета, (протокол № 3 от 08.02.2021 г.).
Для цитирования:	Геннатулина Г.Н., Сароянц Л.В. Влияние гидрокортизона на течение лепрозной инфекции в эксперименте. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):144–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-144-149 .

Effect of hydrocortisone on the course of leprosic infection in an experiment

Guzel N. Gennatulina¹, Lyudmila V. Saroyants^{1, 2}

¹ Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

² Astrakhan Tatishchev State University, 20a, Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russian Federation

Abstract

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), accompanied by a violation of various parts of the immune system. In this regard, the development of an experimental model of leprosy may be based on the creation of an artificial defect of the macrophage link, in particular, using glucocorticoids.

Геннатулина Гузель Наилевна, e-mail: genatullina@mail.ru.

Aim: To develop and characterize a model of generalized leprosy infection in mice against the background of prolonged administration of hydrocortisone.

Material and methods. To conduct the study, the following groups were formed: the control group – 50 mice infected by the Shepard method; the experimental group – 50 mice similarly infected against the background of hydrocortisone administration. Hydrocortisone was administered intramuscularly in a single daily dose of 25 mg/kg on the first day 2 hours before infection with *M. leprae* suspension, then in the form of four courses of 2 weeks at two-week intervals.

Results. The administration of hydrocortisone led to an acceleration of the reproduction of mycobacteria in the paw pad compared with the control (without hydrocortisone). The generalization of leprosy infection is confirmed by the presence of lepromatous structures in the form of granulomas from macrophages with a high content of *M. leprae* in liver, spleen, lungs and kidneys.

Conclusion. This model allows us to study the properties of the pathogen and the mechanisms of pathogenesis of the disease, and to screen pharmacological drugs with potential anti-leprosy activity in the future.

Keywords:	<i>Mycobacterium leprae</i> ; leprosy process; experimental model; mice; hydrocortisone; macrophages.
Funding:	the study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121110900083-0 “Development of methods for the diagnosis and treatment of leprosy infection based on the principles of personalized medicine”.
Compliance with the principles of ethics:	the work was approved by the local Ethics Committee of Astrakhan State Medical University (protocol No. 3 from 08.02.2021).
For citation:	Gennatulina G.N., Saroyants L.V. Influence of hydrocortisone on the course of leprosy infection in an experiment. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):144–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-144-149 .

Введение

Mycobacterium leprae является патогенным возбудителем такого тяжелого хронического инфекционного заболевания, как лепра, характеризующегося относительно низкой контагиозностью, разнообразными клиническими проявлениями, склонностью к периодическим обострениям, поражающее преимущественно кожу и периферические нервы, что в конечном итоге приводит к инвалидности [1]. Сложность изучения биологии *M. leprae* заключается в невозможности на сегодняшний день ее культивирования на искусственных питательных средах и ограниченности моделей на экспериментальных животных.

Поиск экспериментальной модели лепры имеет длительную историю и ведется с начала 1960-х гг., когда С. Shepard предложил первый успешный метод интраплантарного заражения мышей в подушечку лапы дозированной количеством *M. leprae* [2]. Характерными чертами этой модели являются локальная инфекция и низкая скорость размножения. Только через 8–12 мес. после заражения количество микобактерий в месте инокуляции возрастает с 10^4 до 10^6 микробных тел.

Для развития генерализации лепрозного процесса с целью изучения патогенетических механизмов лепры были предложены модели на различных экзотических животных: мартышках мангобеи, африканских зеленых мартышках, резус-макаках, броненосцах, единственных животных, у которых наблюдается естественная восприимчивость к *M. leprae* [3, 4]. Однако использование данных моделей весьма ограничено, так как экзотические животные редко размножаются в неволе, и их содержание связано со значительными материальными затратами.

В связи с этим возникает необходимость дальнейших исследований по созданию и совершенствованию вос-

производимых экспериментальных моделей лепры, которые позволят изучать не только биологию возбудителя заболевания, но и важные аспекты патогенеза лепры, а также осуществлять скрининг препаратов с потенциальной противолепрозной активностью.

Известно, что лепра является инфекционным заболеванием, характеризующимся иммунодефицитным состоянием с нарушением различных звеньев иммунного ответа [5]. Первичными клетками-мишенями для *M. leprae* являются макрофаги и шванновские клетки, последние способствуют построению миелиновой оболочки, покрывающей нервные волокна. Макрофаги, являясь микобактериальной мишенью, обладают высокой пластичностью и гетерогенностью, что обеспечивает успешность выживания и репликации внутри них *M. leprae*, тем самым определяя исход заболевания [6].

Таким образом, разработка экспериментальной модели лепры может основываться на создании искусственного дефекта макрофагального звена, в частности, с использованием гидрокортизона (ГК). Применение ГК обусловлено его свойством снижать количество и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, в том числе макрофагов и клеток соединительной ткани, вызывать ингибицию ангиогенеза за счет подавления синтеза ростовых факторов и провоспалительных цитокинов, угнетение высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов [7, 8].

Результаты исследований влияния ацетатов кортизона и ГК на течение инфекций, вызванных микобактериями, неоднородны и противоречивы. Известно, что длительное введение ГК ацетата приводит к снижению роста *Mycobacterium lepraemurium* у крыс [9]. В эксперименте на мышах было обнаружено, что при введении кортизона во время логарифмической фазы размножения *M. leprae* происходило несколько медленнее [10].

Цель исследования: разработка модели генерализованной лепрозной инфекции у мышей на фоне длительного введения ГК.

Материал и методы

Все исследования по моделированию лепрозной инфекции с искусственно созданным дефектом иммунной системы проводили на 100 мышах обоего пола линии Balb/c с первоначальной массой тела 20 г, полученных из вивария Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Содержание лабораторных животных соответствовало требованиям Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU); «Международной конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986).

Для проведения исследования были сформированы экспериментальные группы. Контрольная группа включала 50 мышей, интраплаттарно зараженных взвесью *M. leprae* (первоначально выделенные от больного Ш. лепроматозным типом лепры) в дозе 10^4 микробных тел на мышь по методу С. Shepard [2]. В опытную группу вошли 50 мышей, аналогично зараженных той же взвесью *M. leprae* на фоне введения ГК (Гедеон Рихтер, Венгрия) внутримышечно в разовой суточной дозе 25 мг на 1 кг массы животного в первый день за 2 ч до заражения, затем двухнедельными курсами каждый месяц на протяжении 4 мес.

Из эксперимента животных выводили группами по 10 мышей опыт-контроль в сроки 4, 5, 6, 7 и 8 мес. после заражения. Для подсчета кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) из подушечки лапы мыши готовили суспензию, которую наносили на специальные предметные стекла, высушивали, окрашивали по методу Циля – Нильсена. Количество микобактерий подсчитывали по методу С.С. Shepard McRae D.H. [11]. Для определения генерализации лепрозного процесса проводили гистологическое исследование ткани органов (печени, селезенки, легких и почек) после фиксирования их в 10% нейтраль-

ном формалине с последующей проводкой в спиртах, заливкой в парафин и окраской срезов гематоксилином и эозином по общепринятым методикам [12]. Для обнаружения КУМ срезы окрашивали карболовым фуксином по Цилю – Нильсену. Генетическую принадлежность КУМ к *M. leprae* определяли с использованием разработанной тест-системы на основе ПЦР к 16S рРНК *M. leprae* [13].

Каждое животное взвешивали до начала эксперимента и в дни выведения из опыта. Для исследования влияния ГК на иммунную систему у животных брали периферическую кровь, селезенку и тимус. Кровь собирали в пробирки с добавлением гепарина (50 ед./мл). В крови определяли уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, а также активность миелопероксидазы (МП) нейтрофильных гранулоцитов по среднему цитохимическому коэффициенту.

Селезенки и тимусы взвешивали на лабораторных весах Explorer EX124 (ОНАУС, США), механически гомогенизировали и фильтровали через два слоя марли. Эритроциты лизировали 0,83% раствором хлористого аммония, клеточную взвесь отмывали и подсчитывали количество лейкоцитов в камере Горяева.

Для статистической обработки данных использовали программу StatTech (Россия). Нормальность распределения количественных показателей в группах проверяли по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели в сравниваемых группах представлены средним значением и его стандартной ошибкой, $M \pm SE$. Для сравнения количественных показателей в опытной и контрольной группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У мышей линии Balb/c, интраплаттарно зараженных инокулируемой взвесью *M. leprae*, введение ГК в дозировке 25 мг на 1 кг массы животного приводило к статистически значимому увеличению числа микобактерий в месте инокуляции на каждом этапе наблюдения (рис. 1) и в органах (табл. 1) по сравнению с контролем.

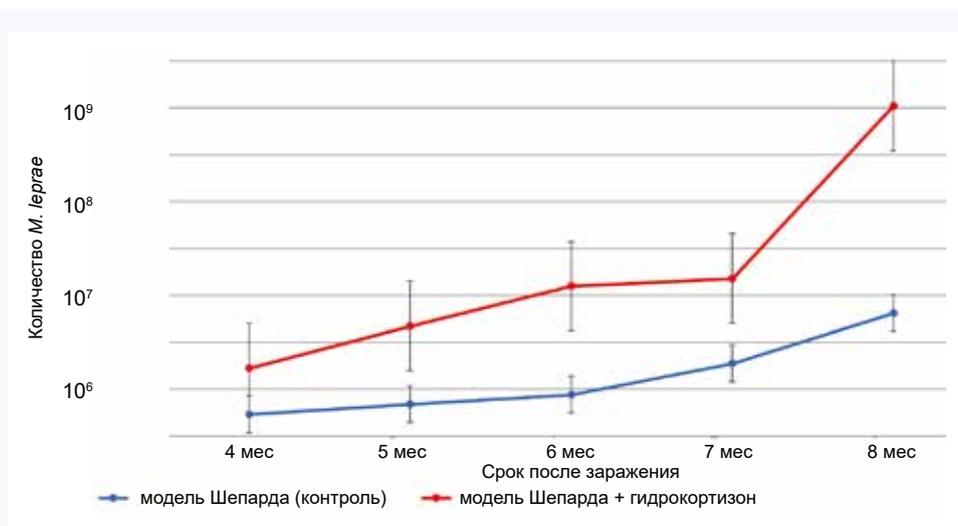


Рис. 1. Количество *M. leprae* в лапе мышей, зараженных по методу Шепарда: — контроль, — на фоне введения гидрокортизона
Fig.1. The number of *M. leprae* in the paw of mice infected using the Shepard method: — control, — against the background of hydrocortisone administration

Таблица 1. Число *M. leprae* в органах мышей, зараженных по методу Шепарда
Table 1. The number of *M. leprae* in the organs of mice infected using the Shepard method

Срок после заражения	Группы	Количество <i>M. leprae</i> (в 10 п/з)			
		селезенка	печень	легкое	почки
4 мес., n = 10	контрольная	0	0	0	0
	опытная	1,4 ± 0,9*	0	0	0
5 мес., n = 10	контрольная	0	0	0	0
	опытная	20,4 ± 1,7**	10,8 ± 0,4**	0,5 ± 0,3*	0
6 мес., n = 10	контрольная	0	0	0	0
	опытная	40,5 ± 1,4**	23,6 ± 1,1**	14,3 ± 1,2**	0,9 ± 0,9*
7 мес., n = 10	контрольная	0	0	0	0
	опытная	49,2 ± 2,2**	26,3 ± 2,9**	16,3 ± 1,1**	3,4 ± 1,4**
8 мес., n = 10	контрольная	4,3 ± 0,7	0	0	0
	опытная	55,4 ± 2,4**	32,2 ± 4,3**	19,7 ± 2,4**	5,2 ± 0,4**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; контрольная группа – мыши без ГК, опытная группа – мыши на фоне введения ГК.

Через 4 мес. и далее после заражения при введении ГК отмечалось поражение внутренних органов в виде специфических для лепроматозного типа лепры изменений: наличие гранулем из макрофагов с высоким содержанием микобактерий в печени, селезенке, что свидетельствовало о генерализации лепрозной инфекции. Снижение поглотительной способности макрофагов и фагоцитоза зависит от индуцирования окислительного стресса [6], различных рецепторов, которые нарушают функцию эндоцитоза и регулируют поляризацию макрофагов [14]. Эти нарушения фагоцитарной функции подавляют общие воспалительные реакции, наблюдаемые нами в эксперименте у мышей с длительным введением ГК. В ткани внутренних органов группы контрольных мышей только через 8 мес. после заражения в отдельных случаях отмечались единичные КУМ.

Введение ГК привело к изменению различных показателей иммунитета у мышей (табл. 2).

Таблица 2. Влияние гидрокортизона на экспериментальных животных (4 мес. наблюдения)

Table 2. Effect of hydrocortisone on experimental animals

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа (ГК (25 мг/кг))
Общее количество лейкоцитов, $10^9/л$	19,1 ± 1,7	6,4 ± 4,6*
Эозинофилы, %	2,3 ± 0,07	1,5 ± 0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,9 ± 3,1	7,5 ± 5,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	29,1 ± 3,9	8,3 ± 4,4*
Лимфоциты, %	68,3 ± 4,6	56,4 ± 3,6
Моноциты, %	0,4 ± 0,4	0,1 ± 3,5*
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,61 ± 2,7	4,38 ± 0,47*
Гемоглобин, г/л	115,3 ± 4,22	93,4 ± 1,98*
Печень, г	2,78 ± 0,49	4,01 ± 0,41*
Селезенка, г	0,229 ± 0,03	0,318 ± 0,02
Кол-во спленоцитов в 1 мг органа, $\times 10^5$	473,2 ± 1,3	259,3 ± 2,1*
Тимус, г	0,105 ± 0,03	0,099 ± 0,05
Кол-во тимоцитов в 1 мг органа, $\times 10^5$	148,5 ± 39,4	129,1 ± 4,5
Уровень МП, усл. ед.	1,81 ± 0,06	0,88 ± 0,01*

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контрольной группы.

Как видно из таблицы 2, при введении ГК у мышей в крови возникает дефицит гемоглобина, компенсаторно происходит увеличение эритропоэза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что, вероятно, может объясняться выходом в кровотоки молодых эритроцитов и ретикулоцитов. Уровень этих клеток в периферической крови при окислительном стрессе отражает степень гипоксии тканей [15]. В данном исследовании в лейкоцитарной формуле крови мышей на фоне лепрозной инфекции и иммуносупрессии ГК наблюдалось повышение общего количества лейкоцитов. Отмечалось увеличение индекса сдвига лейкоцитов, связанного с достоверным снижением абсолютного количества эозинофилов и статистически значимым повышением абсолютного количества моноцитов и лимфоцитов относительно контроля.

Данное изменение может свидетельствовать о нарушении иммунологической реактивности в условиях активного воспалительного процесса под влиянием глюкокортикоидов, в результате чего снижается антимикробная активность макрофагов в очаге воспаления [7]. Возможно, наблюдаемое перераспределение отдельных популяций лейкоцитов, характеризующееся компенсацией сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов более молодыми палочкоядерными формами нейтрофилов на фоне введения ГК, может быть обусловлено сменой фаз воспалительной реакции и заменой процессов альтерации на пролиферативные. Это можно рассматривать как показатель активного ответа лейкоцитов на воспалительный ответ [16]. При этом в нейтрофилах у животных в условиях введения ГК отмечалась низкая активность МП. Недостаточная активность фагоцитарной МП после дегранулирования нейтрофильных клеток в формирующихся фагосомах способствует созданию условий для незавершенного фагоцитоза [17], что коррелирует со значительной персистенцией микобактерий в месте инокуляции по сравнению с контролем (см. табл. 1).

Под влиянием ГК произошло снижение веса животных, уменьшение относительного коэффициента массы печени по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а также отмечалась тенденция к снижению массы селезенки и тимуса. Количество спленоцитов сократилось практически вдвое ($p < 0,05$), снизилось количество тимоцитов в органе. Спленоциты и тимоциты являются важной составляющей иммунной системы, они играют ключевую роль в развитии и регуляции иммунных реакций. Низкий

уровень их в организме может означать угнетение иммунного ответа под влиянием ГК.

Таким образом, введение ГК в условиях экспериментальной лепрозной инфекции приводит к подавлению иммунного ответа организма мышей, что, в частности, проявляется снижением антимикробной активности макрофагов, способствуя персистенции микобактерий в месте инокуляции и генерализации процесса в организме экспериментальных животных.

Заключение

Моделирование лепрозной инфекции в эксперименте является одной из актуальных задач современной лепрологии. Разработанная нами модель генерализован-

ной лепрозной инфекции у мышей на фоне длительного введения ГК учитывает патогенетические механизмы развития лепрозного процесса. Направленное воздействие ГК на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, приводящее к системному истощению звеньев иммунной системы мышей, зараженных интраплантарно взвесью *M. leprae*, позволило значительно сократить сроки их статистически значимого увеличения в месте инокуляции, а также получить генерализацию лепрозного процесса.

Применение данной модели даст возможность не только изучать биологию *M. leprae* и патогенетические особенности данного заболевания, но и разрабатывать методы диагностики лепры, а также проводить скрининг новых противолепрозных соединений.

Литература / References

- Holland S.M., Rosenzweig S.D., Schumacher R.F., Notarangelo L.D. Immunodeficiencies. Section 4. Infections in the immunocompromised host. In: Cohen J., Powderly W.G., Opal S.M. (eds.). *Infectious Diseases*; 4th edition. Elsevier; 2017;1:705–722.e2. URL: [https://www.google.ru/books/edition/Infectious_Diseases_E_Book/Dhq3DAAAQ-BAJ?hl=ru&gbpv=1&dq=Infectious+Diseases+\(Fourth+Edition\).+Edited+by:+Cohen+J.,+Powderly+W.G.+and+Opal+S.M.+2017%3B+\(1\):705-722.e2.&printsec=frontcover](https://www.google.ru/books/edition/Infectious_Diseases_E_Book/Dhq3DAAAQ-BAJ?hl=ru&gbpv=1&dq=Infectious+Diseases+(Fourth+Edition).+Edited+by:+Cohen+J.,+Powderly+W.G.+and+Opal+S.M.+2017%3B+(1):705-722.e2.&printsec=frontcover) (10.04.2024).
- Shepard C.C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J. Exp. Med.* 1960;112(3):445–454. DOI: 10.1084/jem.112.3.445.
- Adams L.B., Pena M., Sharma R., Hagge D.A., Schurr E., Truman R. Insights from animal models on the immunogenetics of leprosy – A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2012;107(1):197–208. DOI: 10.1590/S0074-02762012000900028.
- Honap T., Pfister L., Housman G., Mills S., Tarara R., Suzuki K. et al. *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2018;12(1):e0006190. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006190.
- Pinheiro R.O., Schmitz V., Silva B., Dias A., de Souza B., de Mattos Barbosa M. et al. Innate immune responses in leprosy. *Front. Immunol.* 2018;9:518. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00518.
- Prata R.B.da S., Bar-bosa M.G.de M., Silva B.J.de A., De Oliveira J.A.da P., Bittencourt T.L., Pinheiro R.O. Macrophages in the Pathogenesis of Leprosy. In: Bhat K.H. (ed.). *Macrophage Activation – Biology and Disease* [Internet]. IntechOpen; 2020. DOI: 5772/intechopen.79065.
- Варюшина Е.А., Анциферова М.А., Александров Г.В., Минаева Е.Н., Пигарева Н.В., Петров А.В. и др. Модель осложненного течения раневого процесса у мышей на фоне иммуносупрессии, вызванной введением гидрокортизона. *Цитокины и воспаление.* 2004;3(4):14–20. Variouchina E.A., Antsiferova M.A., Aleksandrov G.V., Minaeva E.N., Pigareva N.V., Petrov A.V. et al. A model of delayed wound healing in glucocorticoid-treated immunocompromised mice. *Citokiny i vospalenie.* 2004;3(4):14–20. (In Russ). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124421> (09.04.2024).
- Nicolaidis N.C. The Human glucocorticoid receptor beta: From molecular mechanisms to clinical implications. *Endocrinology.* 2022;163(11):bqac150. DOI: 10.1210/endo/bqac150.
- Buttle G.A., D'arcy P.F., Howard E.M. The influence of cortisone and hydrocortisone acetates on the course of *Mycobacterium lepraemurium* infection in rats. *Pharmacol. Chemother.* 1958;13(1):95–97. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1958.tb00198.x.
- Shepard C.C., Mcrae D.H. *Mycobacterium leprae* in mice: minimal infectious dose, relationship between staining quality and infectivity, and effect of cortisone. *International journal of systematic bacteriology.* 1965;89(2):365–372. DOI: 10.1128/jb.89.2.365-372.1965.

- Shepard C.C. McRae D.H. A method of counting acid-fast bacteria. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases.* 1968;36(1):78–82.
- Иванова В.В., Мильто И.В., Дзюман А.Н., Серебрякова О.Н., Порохова Е.Д., Суходоло И.В. Гистологический практикум: учебное пособие. Томск: СибГМУ; 2023:81. Ivanova V.V., Milto I.V., Dzyuman A.N., Serebryakova O.N., Porohova E.D., Suhodolo I.V. *Gistologicheskij praktikum: uchebnoe posobie.* Tomsk: SibSMU, 2023:81. (In Russ). URL: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3486/1/tut_ssmu-2023-12.pdf (09.04.2024).
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Абрамов Д.Д., Трофимов Д.Ю. Разработка лабораторной диагностики лепры с помощью полимеразной цепной реакции. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(1):55–59. Saroyanc L.V., Arnaudova K.Sh., Abramov D.D., Trofimov D.Yu. The development of laboratory diagnostic of leprosy using polymerase chain. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(1):55–59. (In Russ). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-1-55-59.
- Jha A.K., Huang S.C.-C., Sergushichev A., Lampropoulou V., Ivanova Y., Loginicheva E. et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity.* 2015;42(3):419–430. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.005.
- Alghareeb S., Alsughayyir J., Alfihli M. Eriocitrin disrupts erythrocyte membrane asymmetry through oxidative stress and calcium signaling and the activation of casein kinase 1 α and Rac1 GTPase. *Pharmaceuticals.* 2023;16(12):1681. DOI: 10.3390/ph16121681.
- Мордык А.В., Батищева Т.Л., Пузырева Л.В. Прогностическая роль лейкоцитарных индексов в эффективности курса лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохранных пациентов. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(S1):126–127. Mordyk A.V., Batischeva T.L., Puzyreva L.V. Prognosticheskaya rol lejkocitarnyh indeksov v effektivnosti kursa lecheniya infiltrativnogo tuberkuleza legkih u vperve vyavlennyh socialno sohrannyh pacientov. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2014;7(S1):126–127. (In Russ). DOI: 10.15789/2220-7619-2015-3-219-224.
- Пименов Н.В., Лаптев С.В., Пермьякова К.Ю., Марзанова С.Н., Иванникова Р.Ф. Роль нейтрофильных гранулоцитов и катионных белков в качестве биомаркеров тяжести течения инфекционных и неинфекционных заболеваний животных. *Международный вестник ветеринарии.* 2023;4(4):37–48. Pimenov N.V., Laptev S.V., Permyakova K.YU., Marzanova S.N., Ivannikova R.F. Rol' nejtrofil'nyh granulotsitov i kationnyh belkov v kachestve biomarkerov tyazhesti techeniya infektsionnyh i neinfektsionnyh zabolevanij zhivotnyh. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii.* 2023;4(4):37–48. (In Russ). DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.4.37.

Информация о вкладе авторов

Геннатулина Г.Н. – разработка и характеристика модели генерализованной лепрозной инфекции у мышей на фоне длительного введения гидрокортизона, проведение эксперимента, анализ результатов, написание рукописи.

Сароянц Л.В. – разработка модели генерализованной лепрозной инфекции у мышей на фоне длительного введения гидрокортизона, проверка интеллектуального содержания, доработка исходного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Геннатулина Гузель Наилевна, канд. биол. наук, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, <http://orcid.org/0000-0001-5417-4477>.
E-mail: genatullina@mail.ru.

Сароянц Людмила Валентиновна, д-р мед. наук, заведующий отделом по изучению лепры, Астраханский ГМУ Минздрава России, профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, АГУ им. В.Н. Татищева, Астрахань, <http://orcid.org/0000-0002-4426-3860>.
E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

 **Геннатулина Гузель Наилевна**, e-mail: genatullina@mail.ru.

Поступила 21.02.2024;
рецензия получена 28.03.2024;
принята к публикации 03.05.2024

Information on the author contributions

Gennatulina G.N. – development and characterization of a model of generalized leprosy infection in mice against the background of prolonged administration of hydrocortisone, an experiment conducting, results analysis, manuscript writing.

Saroyants L.V. – development of a model of generalized leprosy infection in mice against the background of prolonged administration of hydrocortisone, intellectual content verification, revision of the original version of the manuscript.

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

Information about the authors

Guzel N. Gennatulina, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, <http://orcid.org/0000-0001-5417-4477>.
E-mail: genatullina@mail.ru.

Lyudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Biol.), Head of Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University; Professor, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan Tatishchev State University, Astrakhan, <http://orcid.org/0000-0002-4426-3860>.
E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

 **Guzel N. Gennatulina**, e-mail: genatullina@mail.ru.

Received 21.02.2024;
review received 28.03.2024;
accepted for publication 03.05.2024



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-150-155>
УДК 579.61:615.038

Изучение противогрибковой активности новых производных пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов в модели биопленки грибов *Candida spp.*

В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн

Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПГФА Минздрава России),
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Полевая, 2

Аннотация

Поиск новых антифунгальных препаратов сохраняет актуальность в связи с широким распространением грибковых инфекций. Для моделирования антифунгального эффекта новых перспективных соединений, проявивших высокую противогрибковую активность (ПГА) в планктонной культуре в условиях, приближенных к реальной клинической практике, необходимо дополнительно изучить их влияние на биопленку микромицетов.

Цель: оценить ПГА новых перспективных представителей серебряных солей пиразолов и их конденсированных систем в условиях биопленкообразования.

Материал и методы. Для изучения ПГА серебряных солей I и II использовали микрометод двукратных серийных разведений. Исследовали активность в отношении типового и 14 клинических высоковирулентных изолятов *C. albicans*. Изучение антимикотической активности веществ в условиях биопленки осуществляли с использованием резазурина для количественной оценки степени биопленкообразования. Рассчитывали минимальные ингибирующие концентрации для биопленок (SMIC₅₀ – концентрации противогрибкового вещества, при которых наблюдается уменьшение флуоресценции на 50% по сравнению с положительным контролем).

Результаты и обсуждение. Показано, что антифунгальное действие изучаемых соединений в пленочной культуре клинических штаммов *Candida spp.* существенно ниже, чем в планктонной культуре. Выявлена высокая антифунгальная активность серебряной соли пиразол-3-карбоксамидов в планктонной и пленочной культуре резистентных штаммов *Candida albicans*, превышающая эффект препарата сравнения флуконазола в 2,8–11,2 раза.

Заключение. Выявлено перспективное производное пиразол-3-карбоксамидов, эффективно подавляющее рост биопленок *Candida albicans*, которое можно рекомендовать для дальнейшего изучения.

Ключевые слова:	противогрибковая активность; биопленка; <i>Candida albicans</i> ; пирроло[3,4-с]пиразол-3-оны; пиразол-3-карбоксамиды; серебряные соли.
Финансирование:	работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА, тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.
Для цитирования:	Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л. Изучение противогрибковой активности новых производных пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов в модели биопленки грибов <i>Candida spp.</i> <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2024;39(3):150–155. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-150-155 .

Новикова Валентина Васильевна, e-mail: vvnperm@yandex.ru.

Antifungal activity's study of the of new derivatives of pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-ones and pyrazol-3-carboxamides in the biofilm model of *Candida* spp.

Valentina V. Novikova, Olga V. Bobrovskaya, Vladimir L. Gein

Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Polevaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

The search for new antifungal drugs is current interest due to the wide spread of fungal infections. To simulate the antifungal effect of new promising compounds with high antifungal activity in planktonic culture in clinical practice, it is necessary to study their effect on the biofilm of micromycetes.

Aim: To study the antifungal activity of new promising representatives of silver salts of pyrazoles and their condensed systems under conditions of biofilm formation.

Material and Methods. To study the antifungal activity of silver salts I and II, the micromethod of two-fold serial dilutions was used. Activity against a typical and 14 clinical highly virulent isolates of *C. albicans* was studied. The study of the antimycotic activity of substances under biofilm conditions was carried out using resazurin to quantify the degree of biofilm formation. The minimum inhibitory concentrations for biofilms were calculated (sMIC₅₀ - the concentration of the antifungal substance at which a 50% decrease in fluorescence is observed compared to the positive control).

Results and Discussion. It was shown that the antifungal effect of the studied compounds in biofilm culture of clinical strains of *Candida* spp. is significantly lower than in planktonic culture. High antifungal activity of the silver salt of pyrazole-3-carboxamide in planktonic and biofilm cultures of resistant strains of *Candida albicans*, exceeding the effect of the reference drug fluconazole by 2.8–11.2 times, was revealed.

Conclusion. A promising pyrazole-3-carboxamide derivative has been identified that effectively inhibits the growth of *Candida albicans* biofilms, which can be recommended for further study.

Keywords:	antifungal activity; biofilm; <i>Candida albicans</i> ; pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-ones; pyrazole-3-carboxamides; silver salts.
Funding:	the results of the work were obtained with the financial support of the state task FGBOU VO PSFA (subject No. 720000F.99.1.BN62AB05000).
For citation:	Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L. Antifungal activity's study of the of new derivatives of pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-ones and pyrazol-3-carboxamides in the biofilm model of <i>Candida</i> spp. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):150–155. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-150-155

Введение

Грибковые инфекции, включающие поверхностные и инвазивные микозы, представляют серьезную проблему для здравоохранения [1–4]. Смертность от тяжелых грибковых инфекций во всем мире составляет 1,35–1,5 млн больных в год, что сопоставимо со смертностью от туберкулеза и малярии [1, 5]. Поверхностные микозы не представляют непосредственной угрозы жизни пациента, однако являются наиболее распространенными, поражая до 1 млрд человек и существенно снижая качество жизни [5].

Резистентность к противогрибковым препаратам является растущей проблемой во всем мире, включая как формирование устойчивых штаммов ранее чувствительных патогенов на фоне применения антифунгальных препаратов [6–8], так и появление новых видов, устойчивых ко многим противогрибковым препаратам (например, дрожжи *Candida auris*) [4, 5, 9–11]. Обширный спектр возбудителей, включающих дрожжевых и нитчатых микромикетов, обладающих разной степенью вирулентности, требует разработки новых эффективных препаратов для лечения данной патологии.

Исторически сложилось так, что при лечении преимущественно использовались только четыре класса проти-

вогрибковых препаратов системного действия: полиены, азолы, эхинокандины и аналог пиримидина 5-флуцитозина. Поэтому одним из ведущих направлений поиска антифунгальных средств является выявление данной активности у принципиально новых классов химических соединений [12–14].

Полученные ранее данные о высокой противогрибковой активности (ПГА) представителей серебряных солей пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов [12] в планктонной культуре позволили выделить наиболее перспективные малотоксичные соединения из каждого ряда. Однако ПГА веществ в биопленке, которая зачастую имеет место при микотическом поражении органов и колонизации медицинских устройств (катетеры, протезы и т. д.), существенно отличается от показателей, полученных в планктонной культуре. В настоящее время для определения чувствительности к препаратам с антимикотическим действием используются две группы методик, применяемые в клинической практике: методы CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) и методы EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Обе эти группы касаются использования планктонной культуры. Таким образом, для моделирования антифунгального эффекта нового соединения в ус-

ловиях, приближенных к реальной клинической практике, необходимо дополнительно изучить его влияние на биопленку микроцета.

Описаны прямые и косвенные методы количественной оценки биопленкообразования. Прямые методы подразумевают использование различных способов микроскопии (световой, электронной, сканирующей электронной и др.), изучающих количество и состояние клеток в биопленке. При косвенной оценке количественных показателей пленкообразования могут быть применены красители, которые фиксируются адгезированными клетками биопленки [13, 14]: резазурин [15, 16], кристаллический фиолетовый [15], соли тетразолия (ХТТ) [15] и др. Одним из доступных и низкотоксичных красителей является резазурин (аламаровый синий). Его важной особенностью является способность восстанавливаться метаболически активными (живыми) клетками в розовый флуоресцирующий резорурфин. При этом процессы редукции коррелируют с количеством живых клеток [16], что, безусловно, значимо при оценке противомикробного действия вещества.

Цель исследования: оценка ПГА новых серебряных солей пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов в условиях биопленкообразования.

Материал и методы

Серебряные соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она (I) и N-{ 4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамид (II) синтезированы сотрудниками кафедры общей и органической химии и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия». Ход реакций и степень чистоты полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол (80 : 15), проявитель – ультрафиолетовое (УФ) облучение. Структура синтезированных соединений подтверждена данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H, инфракрасной (ИК) и масс-спектрометрии [12, 13].

Для изучения ПГА серебряных солей I и II применяли микрометод двукратных серийных разведений [17]. В исследовании использовали типовой (*Candida albicans* NCTC 885-653) и 14 клинических высоковирулентных изолятов *C. albicans*, полученных из различного клинического материала, имеющих высокую способность к формированию биопленки и устойчивость к 2 и более антимикотикам.

Для приготовления микробной взвеси использовали суточные культуры грибов. Концентрация дрожжевых клеток

в опыте составила около 2–5 × 10⁵ КОЕ/мл. Положительным контролем служила питательная среда с внесенной исследуемой культурой, отрицательным контролем – питательная среда без культуры. Посевы инкубировали в термостате в течение 22–24 ч при температуре 35 ± 1 °С. Оценку роста проводили визуально. За минимальную подавляющую концентрацию (МПК) принимали наименьшую концентрацию соединения, при которой отсутствует видимый рост тест-штамма. Исследования осуществляли в двух повторах, результаты приводили в виде среднего арифметического полученных МПК. Вещества, имеющие МПК в диапазоне 125–1000 мкг/мл, оценивали как обладающие низкой ПГА, 15,6–62,5 мкг/мл – средней ПГА. Перспективными для дальнейшего изучения считали вещества с высокой ПГА (МПК 7,8 мкг/мл и менее) [12].

Для изучения антимикотической активности новых соединений в условиях биопленки подобрали оптимальные условия для ее создания с использованием резазурина для количественной оценки степени биопленкообразования: концентрация дрожжевых клеток около 5 × 10⁵ КОЕ/мл, выдержка с 0,5% раствором резазурина в течение 6 ч при температуре 35 ± 1 °С. Степень флуоресценции резорурфина измеряли с помощью микропланшетного ридера (DTX 880, «Beckman Coulter»), возбуждение – при 535 нм, поглощение – 595 нм [13].

Для оценки антифунгальной активности нового соединения в модели биопленки использовали принцип двукратных серийных разведений. Положительный контроль – лунки с 100 мкл среды Сабуро и биопленкой, не подвергшейся воздействию противогрибкового агента. Посевы помещали в термостат на 24 ч при температуре 35 ± 1 °С. Рассчитывали минимальные ингибирующие концентрации для биопленок (sessile minimum inhibitory concentration, sMIC₅₀ – концентрации противогрибкового вещества, при которых наблюдается уменьшение флуоресценции на 50% по сравнению с положительным контролем) [13]. Исследование проводили в двух повторах.

В качестве препарата сравнения использовали субстанцию флуконазола (АО «Медисорб», партия № 260519) как одного из наиболее часто применяемых лекарственных средств для терапии грибковых заболеваний.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, StatGraphics Plus 5.0.

Результаты и обсуждение

Полученные соединения I, II представлены на рисунке 1.

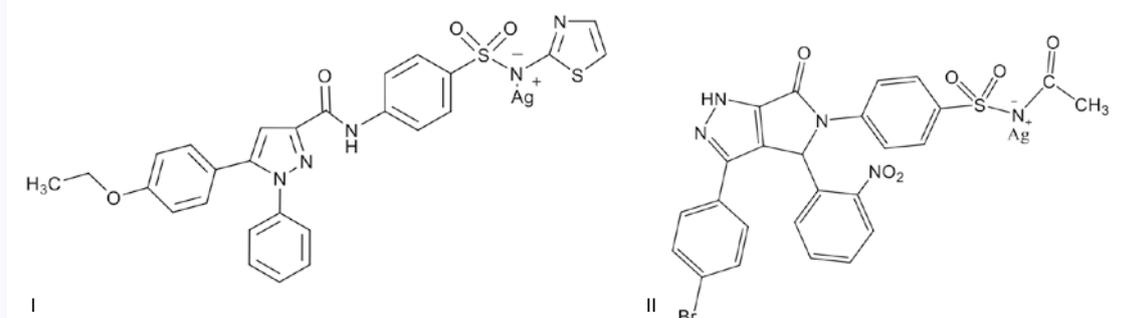


Рис. 1. I – серебряная соль пиразол-3-карбоксамид, II – серебряная соль пирроло[3,4-с]пиразол-3-она
Fig. 1. I – pyrazole-3-carboxamide silver salt, II – silver salt of pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-one

Установлено, что соединения I, II проявляют высокую антифунгальную активность по отношению к представителям рода *Candida* в планктонной культуре. В ряде случаев ПГА значительно превышает активность препаратов сравнения ($p < 0,05$). Результаты представлены в таблице 1.

Результаты, полученные при определении ПГА изученных соединений с использованием подобранной методики биопленкообразования, представлены в таблице

2. Установлено наличие значительно более низкой ПГА исследуемых соединений в биопленке, чем в планктонной культуре. Подавление роста 50% микроорганизмов, находящихся в биопленке ($sMIC_{50}$) исследуемым соединением I сопоставимо с действием препарата сравнения или превышает его при воздействии на штаммы 1, 2, 4, 5; соединением II – на штаммы 8, 10. При этом среднее значение $sMIC_{50}$ соединения I превышает аналогичный показатель флуконазола в 11,2 раза.

Таблица 1. Противогрибковая активность изучаемых соединений в отношении *Candida* spp. в планктонной культуре

Table 1. Antifungal activity of the studied compounds against *Candida* spp. in planktonic culture

Соединение / штамм	I	Флуконазол	Соединение / штамм		Флуконазол
			MIC, мкг/мл		
<i>C. albicans</i> NCTC 885-653	4,2	2,9	–	II	–
<i>C. albicans</i> -1	3,9	0,5	<i>C. albicans</i> -8	1	7,8
<i>C. albicans</i> -2	0,5*	31,2	<i>C. albicans</i> -9	125	250
<i>C. albicans</i> -3	31,2*	125,0	<i>C. albicans</i> -10	3,9	31,2
<i>C. albicans</i> -4	39,0	62,5	<i>C. albicans</i> -11	1	15,6
<i>C. albicans</i> -5	19,4	31,2	<i>C. albicans</i> -12	1	31,2
<i>C. albicans</i> -6	15,6	31,2	<i>C. albicans</i> -13	1	15,6
<i>C. albicans</i> -7	0,2*	21,8	<i>C. albicans</i> -14	15,6	62,5
Среднее значение в отношении клинических штаммов	15,7	43,3	Среднее значение	21,2	59,1

Примечание: I – серебряная соль N-[4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил]-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамид, II – серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, * – превышение противогрибкового эффекта флуконазола статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Результаты определения противогрибковой активности в биопленке

Table 2 Results of determination of antifungal activity in biofilm

Соединение / штамм	I	Флуконазол	Соединение / штамм		Флуконазол
			$sMIC_{50}$, мкг/мл		
<i>C. albicans</i> -1	3,9	15,6	<i>C. albicans</i> -8	250	250
<i>C. albicans</i> -2	3,9*	500,0	<i>C. albicans</i> -9	1000	500
<i>C. albicans</i> -3	31,2	15,6	<i>C. albicans</i> -10	250	500
<i>C. albicans</i> -4	1,0*	250,0	<i>C. albicans</i> -11	500	250
<i>C. albicans</i> -5	7,8*	125,0	<i>C. albicans</i> -12	> 1000	500
<i>C. albicans</i> -6	31,2	15,6	<i>C. albicans</i> -13	500	125
<i>C. albicans</i> -7	3,9	2,0	<i>C. albicans</i> -14	1000	250
Среднее значение	11,8	131,9	Среднее значение	642,8	339,3

Примечание: I – серебряная соль N-[4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил]-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамид, II – серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, * – превышение противогрибкового эффекта флуконазола статистически значимо ($p \leq 0,05$).

В настоящее время все большее число микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания человека и животных, приобретают устойчивость к имеющимся противомикробным препаратам. Возникшая резистентность имеет способность передаваться следующим поколениям микробов. Противомикробная активность серебросодержащих препаратов обусловлена взаимодействием ионов серебра с тиольными группами ферментов и белков, образованием активных форм кислорода, повреждающих клеточные стенки микроорганизмов, а также со связыванием с нуклеиновыми кислотами [18]. Многообразие механизмов действия обеспечивает редкость формирования устойчивых форм микробов к подобному роду препаратам.

Особую проблему представляют биопленочные сообщества микроорганизмов, имеющие более высокий потенциал устойчивости к противомикробным средствам.

Основную массу биопленки представляют матричные биополимеры, секретируемые микробами либо являющиеся дериватами погибших микробных клеток. В грибковых биопленках матрикс представлен главным образом β -1,3-глюканами с высоким содержанием D-глюкозы, α -D-маннозы, α -L-рамнозы и N-ацетилглюкозамина [19]. Подавление биопленкообразования исследуемыми соединениями можно связать с наличием ионов серебра, оказывающими антиадгезивное действие, что активно применяется в производстве серебросодержащих покрытий, используемых в медицине и пищевой промышленности. С другой стороны, угнетение образования биопленок микромицетов может быть связано с гетероциклической частью молекулы, проявившей наиболее выраженную активность, в частности с амидной группой. Так, в работе [20] показано наличие ПГА производных пиразолкарбоксамидов, предполагаемо связанной с ингибированием

фермента сукцинатдегидрогеназы, участвующем в энергетическом метаболизме грибов. Данный эффект приводит к снижению активности процессов жизнедеятельности, в том числе к образованию матрикса биопленок.

Таким образом, показана важность тестирования новых соединений, проявляющих высокий антифунгальный эффект в планктонной культуре, в условиях биопленки, моделируя грибковую инфекцию в клинических условиях.

Заключение

Установлена высокая антифунгальная активность новых перспективных представителей серебряных солей пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов в отношении резистентных изолятов *Candida albicans* в планктонной культуре. Выявлено соединение-лидер, которое можно рекомендовать для дальнейших исследований – серебряная соль N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамид. Оно проявляет выраженный противогрибковый эффект в отношении планктонных и пленочных культур штаммов *Candida albicans* (pMIC 0,2–39,0 мкг/мл, sMIC₅₀ 1,0–31,2), превышающий эффект препарата сравнения флуконазола в 2,8–11,2 раза.

Литература / References

- Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015;58:58–62. DOI: 10.1111/myc.12388.
- Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2018;18(11):339–347. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):8–32. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(4):8–32. (In Russ.). DOI: 10.25208/vdv1261.
- Fisher M.C., Alastruey-Izquierdo A., Berman J., Bicanic T., Bignell E.M., Bowyer P. et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022;20(9):557–571. DOI: 10.1038/s41579-022-00720-1.
- Fisher M.C., Gurr S.J., Cuomo C.A., Bleher D.S., Jin H., Stukenbrock E.H. et al. Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. *ASM Journals. mBio*. 2020;11(3):e00449-20. DOI: 10.1128/mBio.00449-20.
- Беженар М.Б., Плахова К.И. Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2020;38(1):15–23. DOI: 10.17116/molgen2020380115. Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Mechanisms of development of resistance to antifungal drugs of fungi of the genus *Candida* during recurrent course of urogenital candidiasis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2020;38(1):15–23. (In Russ.) DOI: 10.17116/molgen2020380115.

Информация о вкладе авторов

Новикова В.В. – обоснование актуальности работы, проведение микробиологических исследований.

Бобровская О.В. – получение субстанций новых соединений групп пирроло[3,4-с]пиразол-3-оны, пиразол-3-карбоксамиды.

Гейн В.Л. – осуществление организационных работ, руководство синтезом субстанций, подготовка текста статьи.

Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

- Gupta A.K., Venkataraman M. Antifungal resistance in superficial mycoses. *J. Dermatolog. Treat.* 2022;33(4):1888–1895. DOI: 10.1080/09546634.2021.1942421.
- Khurana A., Sardana K., Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genet. Biol.* 2019;132:103255. DOI: 10.1016/j.fgb.2019.103255.
- Chakrabarti A., Singh S. Multidrug-resistant *Candida auris*: an epidemiological review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2020;18(6):551–562. DOI: 10.1080/14787210.2020.1750368.
- Du H., Bing J., Hu T., Ennis C. L., Nobile C.J., Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.* 2020;16(10):e1008921. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008921.
- Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., Abbasi A.F., Prakash S., Mangat J. *Candida auris*: an overview of the emerging drug-resistant fungal infection. *Infect. Chemother.* 2022;54(2):236. DOI: 10.3947/ic.2022.0008.
- Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л. Противогрибковая активность серебряных солей пирроло [3, 4-с] пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов, содержащих сульфамидную группу. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(8):41–45. Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L. Antifungal activity of silver salts of pyrrolo[3, 4-c]pyrazol-3-ones and pyrazol-3-carboxamides containing a sulfamide group. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(8):41–45. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-8-41-45.
- Новикова В.В., Иванов Д.В., Игидов Н.М. Изучение противогрибковой активности нового бромпроизводного 4, 5-дигидрофуран-3-карбоновой кислоты на модели биопленки. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(2):14–17. Novikova V.V., Ivanov D.V., Igidov N.M. Study of the antifungal activity of a new bromo derivative of 4, 5-dihydrofuran-3-carboxylic acid in a biofilm model. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2023;86(2):14–17. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-2-14-17.
- Hoeningl M., Sprute R., Egger M., Arastehfar A., Cornely O.A., Krause R. et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. *Drugs*. 2021;81:1703–1729. DOI: 10.1007/s40265-021-01611-0.
- Azeredo J., Azevedo N.F., Briandet R., Cerca N., Coenye T., Costa A.R. et al. Critical review on biofilm methods. *Crit. Rev. Microbiol.* 2017;43(3):313–351. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1208146.
- Van Den Driessche F., Rigole P., Brackman G., Coenye T. Optimization of resazurin-based viability staining for quantification of microbial biofilms. *J. Microbiol. Meth.* 2014;8(3):31–34. DOI:10.1016/j.mimet.2013.12.011.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных (под ред. Миронова А.Н.) Часть первая. М.: Гриф и К; 2012:944. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (ed. by Mironov A.N.) Part one. Moscow: Grif and K; 2012:944. (In Russ.).
- Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *РМЖ*. 2021;29(8):29–32. Gordina E. M., Bozhkova S. A. Bacterial biofilms in orthopedics: problem and possible prospects for prevention. *RMJ*. 2021;29(8):29–32. (In Russ.).
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1): 9–19. Chebotar I.V., Mayansky A.N., Mayansky N.A. Matrix of microbial biofilms. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2016;18(1):9–19. (In Russ.).
- Sun J., Zhou Y. Synthesis and antifungal activity of the derivatives of novel pyrazole carboxamide and isoxazolol pyrazole carboxylate. *Molecules*. 2015;20(3):4383–4394. DOI: 10.3390/molecules20034383.

Information on author contributions

Novikova V.V. – substantiation of the relevance of the work, conducting microbiological studies.

Bobrovskaya O.V. – obtaining substances of new compounds of the groups pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-ones, pyrazole-3-carboxamides.

Gein V.L. – implementation of organizational work, management of the synthesis of substances, preparation of the text of the article.

All authors participated in the discussion of the results.

Conflict of interests: the authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Сведения об авторах

Новикова Валентина Васильевна, д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, ПГФА Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>.

E-mail: vnperm@yandex.ru.

Бобровская Ольга Васильевна, д-р фарм. наук, профессор, кафедра фармацевтической химии, ПГФА Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-3394-9031>.

E-mail: bobban@mail.ru.

Гейн Владимир Леонидович, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии, ПГФА Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>.

E-mail: geinvl48@mail.ru.

 **Новикова Валентина Васильевна**, e-mail: vnperm@yandex.ru.

Поступила 11.12.2023;
рецензия получена 06.03.2024;
принята к публикации 18.04.2024.

Information about the authors

Valentina V. Novikova, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>.

E-mail: vnperm@yandex.ru.

Olga V. Bobrovskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-3394-9031>.

E-mail: bobban@mail.ru.

Vladimir L. Gein, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Department of General and Organic Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>.

E-mail: geinvl48@mail.ru.

 **Valentina V. Novikova**, e-mail: vnperm@yandex.ru.

Received 11.12.2023;
review received 06.03.2024;
accepted for publication 18.04.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>
УДК 616.441-008.61:616-006.81]-03-021.6:612.172.4

Изменение электрических показателей сердца в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли на фоне гипертиреоза

Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Е.А. Шейко¹, Е.И. Сурикова¹, Е.О. Васильева¹, И.В. Нескубина¹, М.А. Гусарева¹, О.В. Быкадорова¹, Л.К. Трепитаки¹, Н.Д. Черярина¹, Е.В. Сердюкова¹, А.А. Верескунова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России),

344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России),

344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Аннотация

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют возможность модуляции развития злокачественных опухолей при тиреоидном дисбалансе, в частности при гипертиреозе, который негативно влияет на электрофизиологию сердца. В экспериментальной модели роста опухоли на фоне гипертиреоза показана активация опухолевого процесса.

Цель: изучить электрофизиологические параметры сердца мышей на начальных этапах роста перевивной опухоли в условиях гипертиреоза.

Материал и методы. На самках мышей линии C57BL/6 ($n = 20$) создавали модель роста меланомы B16/F10 в условиях гипертиреоза, который индуцировали ежедневным введением лиотиронина натрия (Т3) внутривенно длительно и подтверждали определением в крови содержания тиреотропного гормона и трийодтиронина радиоиммунным методом. На 5-е сут введения Т3 перевивали меланому. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали неинвазивно (ecgTUNNEL, ПО ecgAVG, еткa TECHNOLOGIES, Франция) на 1-е и 3-и сут введения Т3, в группах с опухолью – на 6-е сут после ее перевивки.

Результаты. Выявлены патологические изменения: в группе с гипертиреозом – нерегулярность ритма, снижение амплитуды P, T ниже изолинии, расширение QRS. На 3-и сут отмечена гибель одной мыши вследствие крупноочагового инфаркта миокарда; в группе с меланомой зарегистрирована только синусовая аритмия и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС); в группе с сочетанием патологий – практически нормальная ЭКГ за исключением роста амплитуды P и небольшого увеличения QRS.

Заключение. Уже на ранних этапах гипертиреоза или роста опухоли происходило нарушение процессов деполяризации / реполяризации миокарда, способное вызвать даже гибель животного. При коморбидности большинство показателей ЭКГ нормализовалось, что говорит о включении компенсаторных механизмов при взаимодействии патологий. Результаты демонстрируют необходимость более глубокого изучения механизмов взаимодействия нескольких одновременно существующих в организме патологий.

Ключевые слова:	злокачественная опухоль; гипертиреоз; коморбидная патология; электрофизиология сердца; электрокардиография; мыши; экспериментальная модель.
Финансирование:	работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.
Соответствие принципам этики:	работа с животными осуществлялась в соответствии с директивой 2010/63/ЕИ и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальное исследование было одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 24/128 от 01.11.2021 г.).

Сурикова Екатерина Игоревна, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Для цитирования:

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Васильева Е.О., Нескубина И.В., Гусарева М.А., Быкадорова О.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Сердюкова Е.В., Верескунова А.А. Изменение электрических показателей сердца в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли на фоне гипертиреоза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):156–163. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>.

Changes in electrical parameters of the heart in an experimental model of malignant tumor growth during of hyperthyroidism

Elena M. Frantsiyants¹, Irina V. Kaplieva¹, Elena A. Sheiko¹,
Ekaterina I. Surikova¹, Ekaterina O. Vasileva¹, Irina V Neskubina¹,
Marina A. Gusareva¹, Oksana V. Bykadorova¹, Lidia K. Trepitaki¹,
Natalia D. Cheryarina¹, Elizaveta V. Serdyukova¹, Alexandra A. Vereskunova²

¹ National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI NMRC for Oncology), 63, 14 line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rostov State Medical University), 29, Nahichevanskij str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Abstract

Experimental and clinical studies demonstrate the possibility of modulating the development of malignant tumors in thyroid imbalance, in particular hyperthyroidism, which negatively affects the electrophysiology of the heart. In an experimental model of tumor growth during of hyperthyroidism, activation of the tumor was shown.

Aim: To study electrophysiological parameters of the mouse heart at the initial stages of transplantable tumor growth during of hyperthyroidism.

Material and Methods. In female mice of the C57BL/6 line ($n = 20$) was created a model of melanoma B16/F10 growth during of hyperthyroidism, which was induced by daily intraperitoneal administration of liothyronine sodium (T3) for a long time and confirmed by determining the content of thyroid-stimulating hormone and triiodothyronine in the blood using the radioimmune method. On the 5th day of T3 administration, the melanoma was transplanted. ECG was recorded non-invasively (ecgTUNNEL, ecgAVG software, emka TECHNOLOGIES, France) on the 1st and 3rd days of T3 administration, in groups with a tumor – on the 6th day after its transplantation.

Results. Pathological changes were revealed: in the group with hyperthyroidism – rhythm irregularity, decrease the amplitude of P and T below the isoline, widening of the QRS, on the 3rd day – the death of 1 mouse was noted due to large-focal myocardial infarction; in the group with melanoma – only sinus arrhythmia and decreased heart rate; in the group with a combination of pathologies – an almost normal ECG, with the exception of an increase in P amplitude and a slight increase in QRS.

Conclusion. Already in the early stages of hyperthyroidism or tumor growth, there was a violation of myocardial depolarization/repolarization processes, capable of causing even death of the animal. In case of comorbidity, the majority of ECG parameters normalized, indicating the inclusion of compensatory mechanisms in the interaction of pathologies. The results demonstrate the need for a deeper study of the mechanisms of interaction of several simultaneously existing pathologies in the body.

Keywords:

malignant tumor; hyperthyroidism; comorbid pathology; cardiac electrophysiology; electrocardiography; mice; experimental model.

Funding:

the work was carried out within the framework of planned research work at the expense of federal budget funds allocated for the implementation of the State assignment.

Compliance with ethical standards:

work with animals was carried out in accordance with Directive 2010/63/EI and Order of the Ministry of Health of Russia dated June 19, 2003 No. 267 “On approval of the rules of laboratory practice”. The experimental study was approved by the bioethics commission of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Oncology” of the Russian Ministry of Health (protocol No. 24/128 of November 1, 2021).

For citation:

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Sheiko E.A., Surikova E.I., Vasileva E.O., Neskubina I.V., Gusareva M.A., Bykadorova O.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Serdyukova E.V., Vereskunova A.A. Changes in electrical parameters of the heart in an experimental model of malignant tumor growth during of hyperthyroidism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):156–163. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>.

Введение

Гормоны щитовидной железы – важные регуляторы не только энергетического метаболизма, а через него и активности различных органов и систем, но и активности таких процессов, как пролиферация и дифференцировка клеток [1]. Изменение тиреоидного статуса (избыток или дефицит гормонов щитовидной железы) негативно сказывается на сократительной способности сердца и его электрофизиологических свойствах [2, 3]. Даже субклинический гипертиреоз связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включая аритмии, стенокардию, гипертрофию сердца и сердечную недостаточность [4]. С другой стороны, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) не только регулируют деятельность сердечно-сосудистой и других систем органов, но и могут модулировать развитие злокачественных опухолей [1, 5]. Показано, что при гипертиреозе стимулируется прогрессирование различных видов опухолей [4–6].

Цель работы: изучение электрофизиологических параметров сердца мышей на начальных этапах роста перевивной меланомы В16/Ф10 в условиях индуцированного гипертиреоза.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 20 самках мышей линии С57ВL/6 массой 20–25 г. Работа с животными осуществлялась в соответствии с директивой 2010/63/ЕИ и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ 24/128 от 01.11.2021 г.).

Всех животных разделили на равные группы по пять особей: 1-я – интактная группа, 2-я – индукция гипертиреоза введением трийодтиронина (Т3), 3-я – рост перевивной меланомы В16/Ф10 (В16), 4-я – рост перевивной меланомы на фоне гипертиреоза (Т3+В16). Гипертиреоз индуцировали введением лиотиронина натрия (Тиромель, Турция) внутривенно в дозе 6,25 мг/животное в 0,3 мл физиологического раствора ежедневно в течение всего эксперимента. Меланому В16 перевивали подкожно (0,5 мл взвеси клеток в разведении 1 : 10 в физиологическом растворе) мышам 3-й группы, а также мышам 4-й группы на 5-е сут введения Т3.

У мышей, находящихся в сознании, неинвазивно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с частотой дискретизации 1 кГц с помощью устройства ecgTUNNEL (emka TECHNOLOGIES, Франция), перед записью ЭКГ всех животных адаптировали в течение недели. После 5-минутного периода привыкания осуществляли запись ЭКГ продолжительностью 6 мин, после этого времени мыши испытывали дискомфорт, и в сигналы вносились артефакты движения.

Запись ЭКГ во 2-й группе проводили через 1 сут и через 3 сут введения Т3, в 3-й группе – через 6 сут после перевивки В16, в 4-й группе – через 6 сут после перевивки В16 на фоне гипертиреоза (11-е сут введения Т3). Кривые ЭКГ анализировали, используя программное обеспечение ecgAVG (emka TECHNOLOGIES, Франция). Оценивали параметры автоматически определенного усредненного кардиоцикла: длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT; амплитуду пиков Pamp, Ramp, Tamp; частоту сердечных сокращений (ЧСС), число автоматически определенных единичных кардиоциклов за 6 мин. Содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона ТТГ и трийодтиронина Т3 определяли радиоиммунным методом (Immunotech, Чехия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 10. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные показатели (ТТГ, Т3) представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Характеристики показателей ЭКГ представлены в таблице в виде медианы и квартилей (Me ; Q_1 ; Q_3). Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости p при проверке всех гипотез составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Для подтверждения гипертиреоза у мышей на 3-и сут в крови определяли содержание ТТГ (мМЕ/л) и Т3 (нмоль/л): у самок мышей с индуцированным гипертиреозом оно составило соответственно $0,08 \pm 0,02$ мМЕ/л и $5,0 \pm 2,2$ нмоль/л против $0,14 \pm 0,03$ мМЕ/л и $1,74 \pm 0,17$ нмоль/л в интактной группе; у мышей с ростом меланомы В16 – $0,49 \pm 0,54$ мМЕ/л и $1,28 \pm 0,14$ нмоль/л, в группе Т3+В16 – $0,11 \pm 0,05$ мМЕ/л и $10,7 \pm 5,8$ нмоль/л.

В таблице представлены значения основных показателей автоматически определенного усредненного кардиоцикла.

Показатели ЭКГ самок мышей всех опытных групп оценивали по отношению к показателям в группе интактных животных. В ходе анализа результатов во 2-й группе животных через сутки после введения Т3 был выявлен нерегулярный синусовый ритм, который отображался на ЭКГ в виде большого числа мелких нерегулярных f-волн перед зубцом Р, отличающихся по форме и амплитуде, что можно трактовать как явление предсердной фибрилляции [7]. Программа анализа ЭКГ ecgAVG автоматически определяет единичные кардиоциклы, в которых присутствуют все основные зубцы, интервалы, комплекс QRS, и усредняет их значения. Число таких автоматически распознанных единичных кардиоциклов через сутки после первого введения Т3 было в 2,4 раза меньше по сравнению с показателями в интактной группе.

Продолжительность зубца Р, свидетельствующая о времени возбуждения предсердий, не отличалась от зна-

чений в интактной группе, однако его амплитуда имела отрицательное значение у 4 мышей из 5, что указывает на левопредсердную топографию источников аритмии. Интервал PQ, характеризующий прохождение импульса через атриовентрикулярный узел, не отличался от показателей в интактной группе. Комплекс QRS статистически значимо расширен в 1,3 раза, что указывает на увеличение времени возбуждения желудочков и свидетельствует об увеличении времени деполаризации желудочков. Интервал QT, измеряемый от начала зубца Q до окончания зубца T, отражая общую продолжительность электриче-

ской систолы желудочков [8], не отличался от значений в интактной группе. В этой группе через сутки после введения ТЗ зубец Т был сглажен, местами плоский, и его амплитуда у 4 мышей из 5 имела отрицательное значение. Отрицательное значение амплитуды зубца Т – один из признаков, указывающих на патологический характер ЭКГ после воздействия ТЗ и на ишемию миокарда сердца мыши. Таким образом, все вышеперечисленное, несмотря на отсутствие изменений показателей ЧСС и RR, подтверждает патологический характер ЭКГ у большинства мышей (у 4 из 5) через сутки после введения ТЗ.

Таблица. Статистика показателей электрокардиограммы самок мышей линии C57BL/6 в эксперименте

Table. ECG parameters of female mice of the C57BL/6 line in the experiment

Показатели Группы	RR, мс, ms	ЧСС, уд./мин	PQ, мс, ms	QRS, мс, ms	QT, мс, ms	P amp, мВ, mV	R amp, мВ, mV	T amp, мВ, mV	Количество кардиоциклов, ед.
1-я группа – интактные животные	91; 86; 96,5	638; 607; 684	38; 34; 38	13; 12; 14	26,5; 25,5; 27,5	0,04; 0,035; 0,05	0,5; 0,42; 0,58	0,085; 0,05; 0,125	3499; 3358; 3727
2-я группа – 1 сут ТЗ	119; 92; 124 $p = 0,176$	505; 486; 654 $p = 0,210$	38; 37; 49 $p = 0,537$	17; 15; 18,5 $p = 0,033$	50,5; 32,5; 64 $p = 0,245$	-0,15; -0,18; 0,03 $p = 0,072$	0,28; 0,085; 0,42 $p = 0,081$	-0,01; -0,22; 0,01 $p = 0,052$	1386; 800; 1963 $p = 0,019$
2-я группа – 3 сут ТЗ	96; 90,5; 103,5 $p = 0,561$	622; 580; 661 $p = 0,713$	37; 35; 41,5 $p = 1,000$	18; 15; 19 $p = 0,034$	64; 58; 84 $p = 0,034$	-0,03; -0,11; 0,055 $p = 0,657$	0,23; -0,36; 0,5 $p = 0,312$	-0,04; -0,05; -0,02 $p = 0,052$	1733; 1179; 1844 $p = 0,037$
3-я группа – меланома В16	116,5; 113; 126 $p = 0,029$	516,5; 477,5; 542,5 $p = 0,019$	46; 45; 49,5 $p = 0,108$	15; 13; 18 $p = 0,245$	30; 26; 37 $p = 0,284$	0,025; 0,01; 0,045 $p = 0,457$	0,5; 0,35; 0,63 $p = 1,000$	0,1; 0,02; 0,1 $p = 1,000$	2427; 2224; 2570,5 $p = 0,066$
4-я группа – ТЗ+В16	101; 97; 109 $p = 0,112$	596; 596; 621 $p = 0,134$	40; 38; 41,5 $p = 0,389$	15,5; 13,5; 21 $p = 0,169$	30; 24; 37 $p = 0,596$	0,09; 0,08; 0,1 $p = 0,027$	0,53; 0,51; 0,56 $p = 0,721$	0,065; 0,05; 0,2 $p = 1,000$	3076; 3071; 3560 $p = 0,551$

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей Me; Q1; Q3; p – достигнутый уровень статистической значимости различий с 1-й группой, критический уровень значимости $p = 0,05$.

Через 3 сут введения ТЗ у всех животных сохранялся патологический характер ЭКГ: отмечались участки учащенных сердечных сокращений по типу пароксизмальной синусовой тахикардии при сохранении правильного ритма. Число автоматически определенных единичных кардиоциклов в этой группе также было в 2 раза меньше, чем у интактных животных. У всех животных амплитуда зубца Р имела отрицательное значение, у 2 животных из 5 было отмечено наличие сниженного по амплитуде, деформированного двухфазного зубца Р перед каждым QRS. Длительность интервала PQ не отличалась от таковой у интактных животных. Комплексы QRS статистически значимо уширены. У части животных отмечается депрессия сегмента ST относительно изоэлектрической линии, в то же время у всех мышей амплитуда зубца Т имела отрицательное значение, а интервал QT был в 2,6 раза больше, чем у интактных мышей.

Следует отметить, что у одного животного из пяти на ЭКГ отмечалось исчезновение зубца R, глубокий и широкий комплекс QRS, подъем сегмента ST над изолинией. Такая картина ЭКГ соответствует крупноочаговому инфаркту [9]. Во время записи ЭКГ животное умерло, при некропсии обнаружен инфаркт миокарда с обширной зоной некроза. У остальных мышей значения параметров ЧСС и RR не отличались от таковых у интактных животных. В целом у всех мышей этой группы были отмечены изменения на ЭКГ, указывающие на развитие гипоксии /

ишемии миокарда, что у одного животного привело к развитию инфаркта на фоне гипертиреоза.

У животных 3-й группы с ростом меланомы В16 отмечен нерегулярный синусовый ритм, на что указывают неодинаковые интервалы между зубцами RR, среднее значение которых статистически значимо выше в 1,3 раза, чем у интактных животных: было выявлено чередование, более длительных (урежение) и менее длительных интервалов (учащение) сердечного ритма, присутствуют и участки нормы. В результате отмечено статистически значимое урежение ЧСС в 1,3 раза по сравнению с интактной группой. Такие изменения в работе сердца можно определить как синусовую аритмию [9]. Число автоматически определенных единичных кардиоциклов, несмотря на отсутствие статистической значимости, было в 1,4 раза меньше, чем в интактной группе, что также может свидетельствовать о патологическом характере ЭКГ. При этом длительность интервалов PQ, QT, комплекса QRS, значения амплитуды Р, R и Т не отличались от показателей в интактной группе.

У животных 4-й группы (основной) отмечался рост меланомы В16 в условиях гипертиреоза, структура ЭКГ была ближе всего к ЭКГ у интактных животных: отмечен регулярный синусовый ритм, значения RR и ЧСС, число автоматически определенных кардиоциклов не отличалось от значений у интактных мышей. У всех животных этой группы зубцы Р и Т располагались выше изолинии,

несмотря на наличие коморбидного состояния (гипертиреоз). Однако амплитуда зубца Р статистически значимо превышала в 2,1 раза значение в интактной группе, что может свидетельствовать о гипертрофии предсердий. Обращает на себя внимание тот факт, что только у животных этой группы зубец Т был четко выражен на протяжении всей записи ЭКГ, его амплитуда имела положительные и высокие значения. Увеличение амплитуды и ширины зубца Р и в некоторой степени Т, без значимого изменения ширины комплекса QRS, наблюдаемое у мышей в этой группе, могут быть отражением компенсаторной реакции – гипертрофии миокарда [10].

Таким образом, на начальных этапах развития гипертиреоза (1-е – 3-и сут введения Т3) уже наблюдались патологические изменения электрофизиологических параметров работы сердца (нерегулярность сердечного ритма, снижение амплитуды зубцов Р и Т ниже изолинии, расширение QRS комплекса), свидетельствующие о нарушении процессов деполяризации и реполяризации миокарда, нарушении восстановительных процессов, ухудшении питания сердечной мышцы, что у одного животного привело к развитию инфаркта и гибели. На ранних этапах роста перевивной меланомы В16 (на 6-е сут после перевивки) также отмечались патологические изменения ЭКГ, которые ограничились только нерегулярностью ритма в виде синусовой аритмии и снижением ЧСС. У животных основной группы – с сочетанием гипертиреоза (11-е сут введения Т3) и ростом опухоли (6-е сут после перевивки) – на ЭКГ регистрировались регулярный синусовый ритм, положительные значения амплитуды зубцов Р и Т, что является признаками нормальной ЭКГ, несмотря на более длительное состояние гипертиреоза, чем во 2-й группе. Однако наблюдаемый рост амплитуды зубца Р и некоторое увеличение ширины комплекса QRS (хотя и статистически незначимое) можно расценить как признаки развивающейся компенсаторной гипертрофии миокарда левого желудочка.

Оценка электрической активности сердца является важным инструментом выявления патологии его работы в ответ на действие различных факторов. Гормоны щитовидной железы оказывают значительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, особенно на сердце, а изменение их уровня в плазме и тканях влекут за собой существенные изменения сердечно-сосудистой функции, что отражается на показателях ЭКГ [3, 11]. У мышей с индуцированным гипертиреозом уже через сутки после введения Т3 нами были отмечены патологические изменения на ЭКГ – предсердная фибрилляция, которая, по данным литературы, является наиболее распространенной сердечной аритмией, возникающей в ответ на гипертиреоз [12]. Патофизиология предсердной фибрилляции характеризуется электрическим и структурным ремоделированием, происходящим в миокарде предсердий [12].

На 3-и сут индуцированного гипертиреоза патологические изменения на ЭКГ проявились нарушением ритма сердца в виде пароксизмальной синусовой тахикардии, представляющей собой эпизоды наджелудочковой тахикардии с внезапным началом и ее прекращением. Результаты экспериментальных исследований на клеточном уровне и на животных моделях заболеваний щитовидной железы показали, что миокард предсердий очень чувствителен к тиреоидным гормонам, опосредующим структурно-функциональное и электрическое ремодели-

рование сердца, способствуя развитию предсердных фибрилляций [2, 4, 10, 12].

Кроме нарушений ритма у мышей при гипертиреозе нами было отмечено изменение других параметров ЭКГ – изменение размера и формы зубца Р, его дислокация ниже изолинии (отрицательные значения его амплитуды), удлинение интервалов PQ, QT и комплекса QRS. По данным литературы, измененная форма и отрицательное значение амплитуды у зубца Р характерны при различных видах аритмий, наиболее распространенной из которых является предсердная тахикардия [13]. Ширина комплекса QRS отражает время возбуждения желудочков и соответствует быстрому распространению деполяризации по миокарду желудочков, а ее увеличение может свидетельствовать о нарушении проводимости сердца за счет гипертрофии желудочков или блокады ножек пучка Гиса [11]. Об этом, вероятно, свидетельствует отмеченное в нашем исследовании расширение комплекса QRS у мышей с гипертиреозом (1-е – 3-и сут). Также у большинства животных с гипертиреозом мы наблюдали отрицательное значение амплитуды зубца Т, что указывало на поражение миокарда. Причиной этого явления может быть гипоксия / ишемия, которая может привести к инфаркту в результате нарушения процессов восстановления миокарда. Мы наблюдали его у 1 животного на 3-и сут гипертиреоза – значительная отрицательная амплитуда зубца Т сопровождалась также изменением комплекса QRS.

Установлено, что действие гормонов щитовидной железы опосредуется воздействием на натриевые каналы сердца грызунов, вызывая замедление инактивации и усиление неинактивируемой компоненты Na тока [11]. Следствием этого являются угрожающие жизни аритмии, которые возникают при повышении содержания тиреоидных гормонов [13]. Помимо этого, высокий уровень этих гормонов способствует ускорению выброса кальция, являющегося триггером мышечного сокращения, из саркоплазматического ретикула [14]. Изменение транспорта кальция внутри отдельных миоцитов приводит к развитию быстрых и сильных мышечных сокращений из-за мощного и кратковременного увеличения содержания кальция в цитоплазме [11]. Тиреоидные гормоны через негеномное воздействие на Ca-АТФазу плазматической мембраны способствуют выкачиванию кальция из цитоплазмы, компенсируя сниженную экспрессию обменного белка NCX – Na⁺/Ca²⁺ обменника, удаляющего кальций из клеток [15]. Кальций – очень важный для сердца ион, динамика содержания которого обеспечивает пейсмекерную активность клеток синоатриального узла (САУ) сердца, т. е. ускорение генерации потенциалов действия клетками САУ (положительный хронотропный эффект при введении крысам Т3) [11]. Таким образом, тиреоидные гормоны, обладая широким спектром действия на организм, модулируют электрическую и механическую активность сердца, вызывая изменения электрофизиологических и сократительных характеристик миокарда [12].

С другой стороны, сердечная недостаточность и онкологическая патология до недавнего времени считались отдельными заболеваниями, но становится очевидным, что они тесно связаны и влияют на исход друг друга. В работах W.C. Meijers и соавт. (2018), L. Awwad и соавт. (2022) показано, что сердечная дисфункция способствует прогрессированию рака и распространению метастазов [16, 17]. Израильскими учеными на модели роста перевивных

опухолей линии LLC, а также мышью карциномы молочной железы РuMT у самок и самцов мышей C57BL/6 и NOD-SCID убедительно доказано, что ремоделирование сердца способствует прогрессированию опухолевого процесса, а растущая опухоль, в свою очередь, улучшает сердечный исход по сравнению с процессами ремоделирования сердца у мышей без опухолей [18]. В динамике роста опухоли было отмечено подавление ремоделирования сердца и, как следствие, уменьшение гипертрофии и фиброза, а также повышение сократительной функции миокарда [19].

Таким образом, сердечная и онкологическая патологии демонстрируют тесное взаимодействие: ремоделирование сердца способствует прогрессированию рака, а растущая опухоль, в свою очередь, улучшает сердечный исход [19]. Эта новая неожиданная связь между процессами ремоделирования сердца и прогрессирования опухоли требует дальнейших более глубоких исследований, а идентификация значимых механизмов их взаимодействия поможет использовать его при терапии этих заболеваний.

В нашем исследовании у мышей с меланомой B16 наблюдаемые нами патологические изменения на ЭКГ (нерегулярность синусового ритма, урежение ЧСС, увеличение интервала R-R) можно интерпретировать как синусовую аритмию, связанную с вероятным воздействием развивающегося опухолевого процесса на синусный узел, опосредованным неизвестными в настоящий момент механизмами. Неожиданными для нас оказались результаты, полученные в группе мышей с сочетанием гипертиреоза и роста меланомы B16: структура ЭКГ была близка к нормальной, а показатели ЭКГ у этих животных оказались наиболее близкими к показателям в интактной группе. Эти результаты подтверждаются данными литературы, приведенными выше, о взаимовлиянии сердечной и онкологической патологий. Однако наличие у мышей этой группы сочетанной патологии – рост опухоли в условиях длительного гипертиреоза (11 сут) – отражалось на ЭКГ признаках гипертрофии миокарда левого желудочка.

Известно, что при гипертиреозе может формироваться физиологическая гипертрофия миокарда. Такой эф-

фект, по данным литературы, имеет несколько причин: 1) увеличение объема каждого отдельного миоцита из-за увеличения содержания сократительных белков; 2) увеличение количества миоцитов и фибробластов в связи с удлинением их жизни из-за активации путей mTOR и Akt [20]. В работе И.Х. Джуманиязова, О.В. Смирнова [11] была предпринята попытка систематизировать интегральное действие тиреоидных гормонов на структуру и функцию сердца с помощью изучения белков-мишеней гормонов. По мнению этих авторов, результатом действия Т3 является снижение диастолического давления и общего периферического сопротивления сосудистого русла, увеличение преднагрузки и снижение постнагрузки на сердце, увеличение ударного объема и физиологическая гипертрофия миокарда.

Мы предполагаем, что в нашем эксперименте отсутствие статистически значимых различий большинства показателей ЭКГ у животных 4-й группы, свидетельствующее об относительной нормальности функционировании сердца, скорее всего, является результатом гипертрофии миокарда левого желудочка – компенсаторной реакции, развившейся в условиях индуцированного гипертиреоза и предотвращающей развитие сердечной недостаточности на данном этапе роста опухоли.

Заключение

Гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на функцию сердца. Результаты настоящего исследования показали, что уже на начальных этапах индуцированного гипертиреоза или роста первичной опухоли в электрофизиологии сердца происходили изменения патологического характера, способные вызывать даже гибель животного. В условиях коморбидности (развитие опухоли на фоне гипертиреоза) большинство показателей ЭКГ нормализовалось, что может указывать на включение компенсаторных механизмов в процессе взаимодействия изучаемых патологий. Результаты исследования демонстрируют необходимость более пристального и детального изучения механизмов взаимодействия одновременно существующих в организме нескольких патологий.

Литература / References

- Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobovuilleumier N., Capilla-González V. et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13260. DOI: 10.1111/ace1.13260.
- Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I. et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Современные представления о сердечно-сосудистых эффектах гипо- и гипертиреоза. *Современные проблемы науки и образование. Сетевое издание*. 2021;(6). Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V. Modern ideas about the cardiovascular effects of hypo – and hyperthyroidism. *Modern problems of science and education. Online Publishing*. 2021;(6). (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31202.
- Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
- Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитки Л.К., Погорелова Ю.А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):53–58. Kit O.I., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A. Characteristics of thyroid status in experimental liver metastasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):53–58. (In Russ.). URL: <https://www.nogr.org/jour/article/view/324/324> (19.08.2024).
- Goemann I.M., Romitti M., Meyer E.L.S., Wajner S.M., Maia A.L. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview. *Endocr. Relat. Cancer*. 2017;24(11):R367–R385. DOI: 10.1530/ERC-17-0192.
- Reddy V., Taha W., Kundumadam S., Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J*. 2017;69(4):545–550. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.07.004.
- Locati E.T., Bagliani G., Padeletti L. Normal ventricular repolarization and QT interval: Ionic background, modifiers, and measurements. *Card. Electrophysiol. Clin*. 2017;9(3):487–513. DOI:10.1016/j.ccep.2017.05.007.
- Овсепян А.А., Панченков Д.Н., Прохорчук Е.Б., Телегин Г.Б., Жигалова Н.А., Голубев Е.П. и др. Моделирование инфаркта миокарда на мышах: методология, мониторинг, патоморфология. *Acta Naturae*. 2011;3(1):107–115. Ovsepyan A.A., Panchenkov D.N., Prokhortchouk E.B., Telegin G.B., Zhigalova N.A., Golubev E.P. et al. Modeling myocardial infarction in mice: methodology, monitoring, pathomorphology. *Acta Naturae*. 2011;3(1):107–115. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.32607/20758251-2011-3-1-107-115.
- Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat. Rev. Cardiol*. 2018;15(7):387–407. DOI: 10.1038/s41569-018-0007-y.
- Джуманиязова И.Х., Смирнова О.В. Влияние тиреоидных гормонов на электрические и механические параметры сердца. *Физиология человека*. 2020;46(5):115–125. Dzhumaniazova I.K., Smirnova O.V. Effects of thyroid hormones on electrical and mechanical parameters of the heart. *Human Physiology*. 2020;46(5):115–125. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0131164620050045.

12. Takawale A., Aguilar M., Bouchrit Y., Hiram R. Mechanisms and management of thyroid disease and atrial fibrillation: Impact of atrial electrical remodeling and cardiac fibrosis. *Cells*. 2022;11(24):4047. DOI: 10.3390/cells11244047.
13. Go M.T., George A.M., Tahsin B., Fogelfeld L. Tachycardia in hyperthyroidism: Not so common. *PLoS One*. 2022;17(9):e0273724. DOI: 10.1371/journal.pone.0273724.
14. McDermott M.T. Hyperthyroidism. *Ann. Intern. Med.* 2020;172(7):ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC202004070.
15. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone. *Vitam. Horm.* 2018;106:67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
16. Meijers W.C., Maglione M., Bakker S.J.L., Oberhuber R., Kieneker L.M., de Jong S. et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation*. 2018;138(7):678–691. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816.
17. Awwad L., Aronheim A. Cardiac dysfunction promotes cancer progression via multiple secreted factors. *Cancer Res.* 2022;82(9):1753–1761. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2463.
18. Avraham S., Abu-Sharki S., Shofti R., Haas T., Korin B., Kalfon R. et al. Early cardiac remodeling promotes tumor growth and metastasis. *Circulation*. 2020;142(7):670–683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046471.
19. Achlaug L., Awwad L., Langier Goncalves I., Goldenberg T., Aronheim A. Tumor growth ameliorates cardiac dysfunction and suppresses fibrosis in a mouse model for duchenne muscular dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12595. DOI: 10.3390/ijms241612595.
20. Da Silva I.B., Gomes D.A., Alenina N., Bader M., Dos Santos R.A., Barreto-Chaves M.L.M. Cardioprotective effect of thyroid hormone is mediated by AT2 receptor and involves nitric oxide production via Akt activation in mice. *Heart Vessels*. 2018;33(6):671–681. DOI: 10.1007/s00380-017-1101-5.

Информация о вкладе авторов

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Гусарева М.А. – концепция и дизайн исследования.

Трепитакки Л.К., Шейко Е.А., Черярина Н.Д. – проведение эксперимента и получение данных, статистическая обработка материала.

Быкадорова О.В., Шейко Е.А., Нескубина И.В., Васильева Е.О., Сердюкова Е.В. – анализ и интерпретация результатов.

Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Верескунова А.А. – написание и редактирование текста, подбор литературы, оформление библиографии.

Все авторы утвердили окончательный вариант рукописи, одобрили ее подачу и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Каплиева Ирина Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Шейко Елена Александровна, канд. биол. наук, младший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>.

E-mail: esheiko@inbox.ru.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

E-mail: sunsur2000@mail.ru.

Васильева Екатерина Олеговна, врач-радиотерапевт, отделение радиотерапии № 1, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

E-mail: vasilevaeo27@mail.ru.

Нескубина Ирина Валерьевна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru.

Гусарева Марина Александровна, канд. мед. наук, заведующий отделением радиологии, врач-радиотерапевт, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Information on author contributions

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Gusareva M.A. – study concept and design.

Trepitaki L.K., Sheiko E.A., Cheryarina N.D. – conducting the experiment and obtaining data, statistical processing of the material.

Bykadorova O.V., Sheiko E.A., Neskubina I.V., Vasileva E.O., Serdyukova E.V. – results analysis and interpretation.

Sheiko E.A., Surikova E.I., Vereskunova A.A. – text writing and editing, literature selection, preparation of bibliography.

All authors approved the final version of the manuscript, approved its submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

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

Information about the authors

Elena M. Frantsiyants, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Irina V. Kaplieva, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Elena A. Sheiko, Cand. Sci. (Biol.), Junior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>.

E-mail: esheiko@inbox.ru.

Ekaterina I. Surikova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

E-mail: sunsur2000@mail.ru.

Ekaterina O. Vasileva, Radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

E-mail: vasilevaeo27@mail.ru.

Irina V Neskubina, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru.

Marina A. Gusareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Oksana V. Bykadorova, Functional Diagnostics Doctor, Clinical and Diagnostic Department, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>.

E-mail: kys1989@yandex.ru.

Быкадорова Оксана Владимировна, врач функциональной диагностики, клинко-диагностическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>.

E-mail: ksy1989@yandex.ru.

Трепитакки Лидия Константиновна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

E-mail: legolab69@yandex.ru.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

E-mail: scalolas.92@yandex.ru.

Сердюкова Елизавета Владимировна, врач функциональной диагностики, клинко-диагностическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>.

E-mail: Lizagav.08.11@mail.ru.

Верескунова Александра Алексеевна, студент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>.

E-mail: super.gormon@ya.ru.

Сурикова Екатерина Игоревна, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Lidia K. Trepitaki, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

E-mail: legolab69@yandex.ru.

Natalia D. Cheryarina, Laboratory Assistant, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

E-mail: scalolas.92@yandex.ru.

Elizaveta V. Serdyukova, Functional Diagnostics Doctor, Clinical and Diagnostic Department, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>.

E-mail: Lizagav.08.11@mail.ru.

Alexandra A. Vereskunova, Student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>.

E-mail: super.gormon@ya.ru.

Ekaterina I. Surikova, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Received 04.12.2023;
review received 29.12.2023;
accepted for publication 12.02.2024.

Поступила 04.12.2023;
рецензия получена 29.12.2023;
принята к публикации 12.02.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-164-172>
УДК 616.12-005.4:616.12/.14-089.844]:303.446

Сравнительный анализ структуры операций на сердце и сосудах с учетом клинико-функционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в 2015 и 2020 годах

Л.А. Эфрос¹, О.П. Лукин², В.С. Белогорохов¹, А.Ю. Ушаков¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЮУГМУ Минздрава России), 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ Минздрава России (Челябинск)), 454103, Российская Федерация, Челябинск, пр. Героя России Е.Н. Родионова, 2

Аннотация

Актуальность. За очень короткий промежуток времени методы хирургического лечения получили широкое распространение за счет расширения показаний к выполнению операций на сердце у больных с тяжелыми осложненными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и применения сочетанных хирургических операций.

Цель: изучить изменения в клинико-функциональном статусе больных в гендерном аспекте в зависимости от типа проведенного хирургического вмешательства при ИБС в разные временные периоды.

Материал и методы. Исследование было проведено ретроспективно. Для сравнительного анализа были включены пациенты с установленным диагнозом ИБС, перенесшие хирургическое лечение в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (Челябинск) в 2015 ($n = 1017$) и 2020 гг. ($n = 967$). Из общего числа пациентов в 2015 г. мужчин было 771 (75,8%), женщин – 246 (24,2%); в 2020 г. – 718 (74,3%) и 249 (25,7%) соответственно.

Результаты. Отмечается снижение количества практически всех видов оперативных вмешательств по поводу осложнений инфаркта миокарда (ИМ), наиболее выраженное в отношении резекции аневризмы левого желудочка (ЛЖ), реконструкции ЛЖ и операций в сочетании с протезированием митрального клапана. На операцию коронарного шунтирования (КШ) в большой доле случаев направляются пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), независимо от пола. У большинства больных зарегистрирована стенокардия III–IV функционального класса (ФК). Отмечается тенденция к снижению доли лиц с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) при направлении на оперативное вмешательство.

Заключение. Несмотря на значительный объем и доступность практической информации о медикаментозном и хирургическом лечении, количество пациентов с основными сердечно-сосудистыми факторами риска остается высоким, они нуждаются в проведении высокотехнологичных операций КШ в сочетании с коррекцией клапанной патологии, аневризмэктомией.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование; ишемическая болезнь сердца; факторы риска.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Для цитирования:	Эфрос Л.А., Лукин О.П., Белогорохов В.С., Ушаков А.Ю. Сравнительный анализ структуры операций на сердце и сосудах с учетом клинико-функционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в 2015 и 2020 годах. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):164–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-164-172 .

Эфрос Лидия Александровна, e-mail: LLA1905@mail.ru.

Comparative analysis of the structure of the heart and blood vessels surgeries, taking into account the clinical and functional status of patients with coronary heart disease in 2015 and 2020

Lidia A. Efros¹, Oleg P. Lukin², Veniamin S. Belogorokhov¹, Andrey Yu. Ushakov¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Cardiovascular Surgery» of the of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Chelyabinsk), Russian Federation 2, Hero of Russia E.N. Rodionov Ave., Chelyabinsk, 454103, Russian Federation

Abstract

Relevance. In a very short period of time, surgical treatment methods have become widespread due to the expansion of indicators for performing heart surgery in patients with severe complicated forms of coronary heart disease and the use of combined surgical operations.

Aim: To study changes in the clinical and functional status of patients depending on the type of surgical intervention for coronary artery disease in different time periods in the gender aspect.

Material and Methods. The study was conducted retrospectively. For comparative analysis, patients with an established diagnosis of coronary heart disease who underwent surgical treatment at the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Chelyabinsk) in 2015 ($n = 1017$) and 2020 ($n = 967$) were included. Of the total number of patients in 2015, there were 771 (75.8%) men and 246 (24.2%) women, in 2020 718 (74.3%) and 249 (25.7%), respectively.

Results. In the structure of interventions performed, there is a decrease in the number of almost all types of surgical interventions for complications of myocardial infarction, most pronounced in relation to resection of the left ventricular aneurysm, reconstruction of the left ventricle and operations in combination with mitral valve replacement. In a large percentage of cases, patients with a history of risk factors for cardiovascular diseases are referred for coronary artery bypass surgery, regardless of gender. The majority of patients had angina pectoris of the 3rd–4th functional class. However, there is a trend towards a decrease in the proportion of people with post-infarction atherosclerosis when referred for surgery.

Conclusion. Despite the significant volume and availability of practical information, the number of patients with major cardiovascular risk factors is not decreasing.

Keywords:	coronary artery bypass grafting; coronary heart disease; risk factors.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
For citation:	Efros L.A., Lukin O.P., Belogorokhov V.S., Ushakov A.Yu. Comparative analysis of the structure of operations on the heart and blood vessels, taking into account the clinical and functional status of patients with coronary heart disease in 2015 and 2020. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):164–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-164-172 .

Актуальность

Развитие кардиохирургии делает возможным выполнение сочетанных операций на сердце. Необходимо четко понимать, что они свидетельствуют не только о накопленном хирургическом опыте, но и о преобладании больных с осложненными формами ишемической болезни сердца (ИБС). В современных условиях больные с острыми и хроническими формами ИБС, поступившие в стационар, часто подвергаются хирургическому лечению. У части больных наблюдается сочетанное поражение коронарных артерий и клапанов сердца, что требует сочетанного хирургического вмешательства.

Цель исследования: изучить изменения в клинико-функциональном статусе больных в гендерном аспекте в зависимости от типа проведенного хирургического вмешательства при ИБС в разные временные периоды.

Материал и методы

Исследование было проведено ретроспективно. Для сравнительного анализа были включены пациенты с установленным диагнозом ИБС, перенесшие хирургическое лечение в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Челябинск) в 2015 ($n = 1017$) и 2020 гг. ($n = 967$). Из общего числа пациентов

в 2015 г. мужчин было 771 (75,8%), женщин – 246 (24,2%). Средний возраст всех пациентов составил (62,7 ± 7,8) года, мужчин – (61,9 ± 7,7) года, женщин – (65,5 ± 7,9) года. В 2020 г. мужчин было 718 (74,3%), женщин – 249 (25,7%). Средний возраст всех пациентов составил (64,5 ± 7,9) года, мужчин – (63,1 ± 8,4) года, женщин – (67,5 ± 5,9) года. Обследование и лечение больных осуществляли в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office и IBM SPSS STATISTICA, версия 22. Категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (*v* %) значениями. Различия между категориальными показателями в независимых группах пациентов оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. В случае ожидаемых значений менее 5 для более 20% ячеек использовали точный критерий Фишера. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение хронической формы ИБС направлено на улучшение качества жизни пациентов и снижение риска смерти. По сведениям Минздрава РФ, в 2015 г. в учреждениях ведомства было выполнено 201 225, в 2020 г. – 199 437 оперативных вмешательств по поводу ИБС. При этом в 2020 г. выполнено 29 792 операции коронарного шунтирования (КШ), в том числе сочетанная коррекция клапанной и сосудистой патологии (по данным клиник, предоставивших информацию о выполнении КШ в 2020 г.). К операциям КШ относится не только изолированное шунтирование коронарных артерий, но и ряд других вмешательств, связанных с патологией клапанов и сосудов (операции КШ в сочетании с протезированием клапанов сердца, с эндартерэктомией), а также операции по поводу лечения постинфарктных осложнений (резекция аневризмы левого желудочка (ЛЖ)).

В таблице 1 приведены данные о выполнении различных методов оперативного лечения больных с постинфарктными осложнениями при ИБС. Общее количество таких больных в 2015 г. составило 2 815, в 2020 г. – 1 888; количество вмешательств по поводу осложнений ИБС с сопутствующим КШ в 2015 г. – 2 591, в 2020 г. – 1 497.

Таблица 1. Хирургическое лечение осложнений инфаркта миокарда
Table 1. Surgical treatment of myocardial infarction complications

Показатели	2015		2020		<i>p</i>
	Всего операций	в т. ч. без КШ	Всего операций	в т. ч. без КШ	
Резекция аневризмы ЛЖ	872	68	491	83	0,0002*
Реконструкция ЛЖ	693	31	372	97	< 0,001*
Пластика дефекта межжелудочковой перегородки	78	36	80	21	0,006*
Пластика митрального клапана	1219	49	562	47	< 0,001*
Протезирование митрального клапана	184	13	167	32	0,003*
Коррекция аортального клапана	22	0	184	6	< 0,001*
Коррекция трикуспидального клапана	42	5	89	6	< 0,001*
Всего больных	2815	224	1888	391	–

Примечание: результаты представлены в абсолютных числах, * – статистически значимые межгрупповые различия (*p* < 0,05). При статистическом анализе использовался критерий χ^2 Пирсона.

Отмечается снижение количества практически всех видов оперативных вмешательств по поводу осложненного инфаркта миокарда (ИМ), наиболее выраженное в отношении резекции аневризмы ЛЖ, реконструкции ЛЖ и операций в сочетании с протезированием митрального клапана.

В отчетах Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России представлена динамика оперативного лечения приобретенных пороков сердца в учреждениях ведомства. Всего в 2015 г. зарегистрировано больных с приобретенной патологией 12 510, в 2020 г. – 11 413 (в том числе с КШ в 2015 г. – 2 231, в 2020 г. – 2 206). Произошло снижение числа больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, в том числе с КШ в сочетании с протезированием клапанов. В 2020 г. отмечается снижение распространенности хронической ревматической болезни сердца. Количество сочетанных операций по поводу приобретенных пороков сердца с КШ уменьшилось, доля КШ при данной патологии составила 19,33% (в 2015 г. – 17,8%). Сочетание КШ с вмешательством на одном аортальном клапане в 2020 г. имело место в 54,4% случаев, на одном митральном клапане – в 25,0% случаев, на одном трикуспидальном клапане – в 2,0% случаев. Операции на двух клапанах в сочетании с КШ выполнены в 15,1% случаев; на трех клапанах сердца – в 3,5% случаев [1, 2].

Нами проведена оценка состояния хирургического лечения ИБС в 2015 и 2020 гг. в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Челябинск). Частота выполнения изолированных КШ практически не изменилась (2015 г. – 80,8%; 2020 г. – 79,7%), при этом аортокоронарное шунтирование (АКШ) выполнено в 2015 г. в 9,2%, в 2020 г. – в 6,2%; маммарокоронарное шунтирование (МКШ) – в 1,0 и 3,0% соответственно, основная доля приходится на сочетанное применение аутовенозных и аутоартериальных шунтов (в 2015 г. – 70,6%, в 2020 г. – 70,5%), то есть количество сочетанных операций МКШ + АКШ осталось неизменным. Увеличение распространенности МКШ за исследуемый период связано в первую очередь с долгосрочной проходимостью шунтов при использовании артериальных шунтов, в частности внутренней грудной артерии, что подтверждено многочисленными исследованиями [3] (табл. 2).

Анализ выполненных оперативных вмешательств за сравниваемые периоды показал, что на операцию КШ в подавляющем большинстве направляются мужчины. Также анализ продемонстрировал значительное увеличение количества сочетанных операций (КШ в сочетании с операциями на клапане): в 2015 г. – 11,8%, в 2020 г. – 15,8% как у мужчин, так и у женщин (*p* = 0,000), что свидетельствует о высокой частоте клапанной патологии. Отмечено преобладание прооперированных женщин с данной патологией как в 2015 г., так и в 2020 г. Постинфарктная аневризма ЛЖ была зарегистрирована у 4,7% больных в 2015 г. и у 4,2% в 2020 г., в связи с чем данным пациентам была выполнена операция КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме. Анализ двух периодов показал, что у мужчин операция КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме выполнялась чаще, чем у женщин, при этом к 2020 г. наблюдается тенденция к снижению числа данного вида операций. В 2,7% случаев в 2015 г. и в 0,2% в 2020 г. КШ выполнялось одновремен-

но с операциями на клапане и аневризмэктомией. Обращает на себя внимание тот факт, что женщины в 2020 г. не подвергались подобным операциям (см. табл. 2). Анализ клинко-функциональных характеристик позво-

ляет составить портрет пациента и оценить динамику распространенности основных модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 3).

Таблица 2. Распределение больных по типам выполненных операций в гендерном аспекте в 2015 и 2020 гг.

Table 2. Distribution of patients by types of operations performed in the gender aspect in 2015 and 2020

Показатели	2015			2020			p муж.	p жен.
	Муж. n = 771	Жен. n = 246	Всего n = 1 017	Муж. n = 718	Жен. n = 249	Всего n = 967		
МКШ	8 (1,0)	2 (0,8)	10 (1,0)	26 (3,6)	3 (1,2)	29 (3,0)	< 0,001*	0,65
АКШ	67 (8,7)	27 (11,0)	94 (9,2)	45 (6,3)	15 (6,0)	60 (6,2)	0,07	0,05*
МКШ + АКШ	552 (71,6)	166 (67,5)	718 (70,6)	523 (72,8)	159 (63,9)	682 (70,5)	0,05*	0,46
КШ в сочетании с операциями на клапане	84 (10,9)	36 (14,6)	120 (11,8)	88 (12,3)	65 (26,1)	153 (15,8)	< 0,001*	< 0,001*
КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме	40 (5,2)	8 (3,3)	48 (4,7)	34 (4,7)	7 (2,8)	41 (4,2)	0,01*	0,31
КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией	20 (2,6)	7 (2,8)	27 (2,7)	2 (0,3)	0	2 (0,2)	0,001*	0,01*

Примечание: результаты представлены в абсолютных числах (%), * – статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). При статистическом анализе использовался критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 3. Основные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца в 2015 и 2020 гг. в гендерном аспекте

Table 3. The main factors of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease in 2015 and 2020 in the gender aspect

Показатели	2015, n = 1 017			2020, n = 967			p муж.	p жен.	p 2015/2020	
	Муж. n = 771	Жен. n = 246	Всего	Муж. n = 718	Жен. n = 249	Всего				
Возраст, лет	35–44	1,7	0,0	1,3	1,9	0,0	1,4	0,70	–	0,74
	45–54	15,6	5,7	13,2	13,8	2,4	10,9	0,33	0,06	0,11
	55–64	45,9	40,7	44,6	39,3	27,3	36,2	0,009*	0,002*	< 0,001*
	65–74	29,7	41,9	32,6	37,7	61,4	43,8	0,001*	< 0,001*	0,006*
	Старше 75	7,5	11,8	8,3	7,2	8,8	7,7	0,83	0,29	0,43
Курение	54,9	8,9	43,8	59,2	32,1	52,2	0,09	< 0,001*	< 0,001*	
Отягощенная наследственность	32,7	41,5	34,8	45,4	5,6	35,2	< 0,001*	< 0,001*	0,86	
Нормальная масса тела	23,7	14,2	21,4	17,4	8,4	15,1	0,002*	0,02*	< 0,001*	
Избыточная масса тела и ожирение 1–3-й степени	76,3	85,8	62,9	82,6	91,6	84,9				
Гиперхолестеринемия (общий холестерин > 4,0 ммоль/л)	68,6	71,5	69,3	62,1	75,5	65,6	0,008*	0,24	0,07	
ГБ	88,6	93,1	89,7	88,3	97,6	90,7	0,86	0,003*	0,04*	
СД	17,8	34,1	21,7	21,0	34,5	24,5	0,111	0,87	0,14	

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет. Результаты представлены в абсолютных числах (%), * – статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). При статистическом анализе использовался критерий χ^2 Пирсона.

В первую очередь обращает на себя внимание изменение преимущественной возрастной группы оперированных больных (в 2015 г. – 55–64 года, 2020 г. – 65–74 года), что объясняется расширением показаний к реваскуляризации миокарда, улучшением техники выполняемых операций и анестезиологического обеспечения. Достоверно известно, что увеличение возраста пациентов связано с увеличением распространенности сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Наиболее распространенным поведенческим фактором риска является табакокурение, и Российская Федерация, как известно, до сих пор занимает лидирующие позиции в списке стран с его высокой распространенностью. Риск наступления неблагоприятных коронарных

событий достоверно повышался у представителей обоих полов, однако у курящих женщин по сравнению с мужчинами риск развития ИМ возрастал в значительно большей степени [4]. По прогнозным данным ВОЗ, к 2025 г. число курящих женщин увеличится [5].

Согласно результатам нашего исследования, отмечается достоверное увеличение числа курящих женщин: в 2015 г. – 8,9%, в 2020 г. – 32,1% ($p = 0,000$). Среди мужчин количество курящих практически не изменилось: в 2015 г. – 54,9%, в 2020 г. – 59,2% ($p = 0,09$). Важно акцентировать внимание на том, что, скорее всего, реальное количество курящих превышает статистические показатели.

Исследования показывают, что курение сигарет в малом количестве увеличивает риск развития ИБС;

вероятность развития ИМ у курящих выше в 2 раза, риск внезапной смерти – в 2–4 раза [6]. Выявлено влияние курения на исходы и осложнения операций КШ. В работе А. Туран и соавт. при анализе результатов операций, выполненных у 635 265 пациентов, было показано, что 30-дневная смертность после оперативных вмешательств у курильщиков на 38% выше по сравнению с некурящими [7]. В то же время отказ от курения снизил частоту послеоперационных осложнений на 41% [8].

По данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ожирения у населения (независимо от массы тела или окружности талии) связана с увеличением возраста. Так, в средней возрастной группе (45–59 лет) ожирение наблюдается у 26,6% мужчин и у 24,5% женщин, а к возрасту 60–64 года – у 35,7 и 52,1% соответственно [6]. Анализ имеющихся многолетних исследований распространенности ожирения в разных регионах нашей страны показал, что во всех субъектах Российской Федерации, на территории которых проводилось более одного скринингового обследования, регистрировалось увеличение распространенности этой неинфекционной патологии. По данным 2018 г., распространенность ожирения в различных регионах РФ колебалась от 22,5 до 44,5% по индексу массы тела и от 43 до 67% – по окружности талии [9]. При этом в исследовании ЭССЕ-РФ за 2021 г. отмечается, что распространенность абдоминального ожирения в нашей стране составляет 55% [10].

Согласно результатам нашего исследования, выявлено снижение числа больных с нормальной массой тела как среди лиц женского, так и мужского пола: в 2015 г. – 21,4%; в 2020 г. – 15,1% ($p = 0,000$). Увеличивается количество больных с избыточной массой тела и ожирением как среди мужчин (2015 г. – 76,3%, 2020 г. – 82,6%; $p = 0,002$), так и женщин – 85,8 и 91,6% соответственно ($p = 0,02$).

Основной причиной развития ИБС является атеросклеротическое поражение сосудов, поэтому проблема гиполлипидемической терапии приобретает особое значение. Несмотря на современные клинические рекомендации по достижению целевых уровней липидов крови, пациенты, имеющие очень высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, их не достигают [11]. Лечение гиперлипидемии у этой категории больных продолжается неопределенно долго, так как повышен риск рестеноза шунта.

По результатам нашего исследования, уровень гиперлипидемии остается высоким (2015 г. – 69,3%, 2020 г. – 65,6%) независимо от типа операции и гендерных различий.

Важным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности от ССЗ является повышенное артериальное давление (АД). Неэффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) значительно снижает выживаемость как у мужчин, так и у женщин [6]. АГ – частый спутник избыточной массы тела и ожирения, у данной категории больных она является проявлением гипертонической болезни (ГБ). По результатам нашего исследования, общее количество больных ГБ не изменилось. Уровень остался высоким как у мужчин, так и у женщин: в 2015 г. – 89,7%, в 2020 г. – 90,7% ($p = 0,04$), причем среди женщин он был выше – 93,1 и 97,6% соответственно ($p = 0,003$).

Отмечается увеличение на 4,1% доли женщин с ГБ в группе пациентов с КШ: в 2015 г. – 93,8%, в 2020 г. – 97,7%, в группе пациентов с КШ в сочетании с операциями на клапане – 94,4 и 98,5% соответственно (табл. 4).

Отсутствие положительной динамики в отношении

АГ обусловлено рядом причин. Результаты проведенной Международным обществом по АГ и Мировой антигипертензивной лигой (MAY MEASUREMENT MONTH – MMM) кампании по измерению АД в 2017–2018 г. показали, что распространенность АГ была сопоставима с общемировым уровнем. Однако отсутствие антигипертензивной терапии у больных АГ статистически значимо чаще регистрировалось у населения России [12], что способствовало прогрессированию АГ, увеличению ее степени, более выраженным изменениям в миокарде, сосудах и органах-мишенях. Приверженность лечению является фактором, определяющим эффективность достижения целевых значений АД и, соответственно, снижения рисков сердечно-сосудистых событий. По данным исследования А.Ю. Ефанова с соавт., у больных, принимающих терапию по поводу ГБ, отмечается снижение частоты приема антигипертензивной терапии в течение года (с 73,2% через 3 мес. после обращения к врачу до 45,2% через 12 мес.) и ее эффективности (от 51,9% через 3 мес. до 41,4% через 12 мес.) [13].

Сахарный диабет (СД) ранее рассматривался как «эквивалент риска ССЗ» на основании исследования S.M. Haffner и соавт., в котором сообщается о 20% увеличении 10-летнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у всех пациентов с СД [13]. Однако результаты многочисленных исследований, в том числе метаанализов, свидетельствуют о том, что, хотя СД является важным фактором риска ССЗ, его нельзя считать «эквивалентом риска ИБС» у всех пациентов с СД [14, 15].

При рассмотрении клинико-функционального состояния пациентов после КШ установлены особенности, представленные в таблице 4.

По результатам нашего исследования, в 2020 г. количество больных с СД 2-го типа несколько увеличилось по сравнению с 2015 г. (24,5 и 21,7% соответственно). При анализе выполненных операций обращает на себя внимание увеличение количества больных с СД 2-го типа в анамнезе в группе больных с КШ в сочетании с операциями на клапане (2015 г. – 15,0%, 2020 г. – 22,0%), а также при сочетанной операции КШ и резекции аневризмы ЛЖ (10,4 и 26,8% соответственно). При этом у женщин при всех видах хирургических вмешательств преобладает СД 2-го типа (табл. 5).

Распределение пациентов по ФК стенокардии показало, что в большинстве случаев при направлении на КШ больные имели стенокардию III–IV ФК: в 2015 г. – 52,1%, в 2020 г. – 46,2% ($p = 0,008$), причем чаще данная тенденция отмечалась у женщин – 64,2 и 65,9% соответственно ($p = 0,61$). Стенокардия I–II ФК у больных наблюдалась в 28,6% в 2015 г. и в 29,3% в 2020 г. ($p = 0,74$), преимущественно у лиц мужского пола – 31,0 и 31,5% соответственно ($p = 0,84$). При анализе результатов распределения больных по видам выполненных операций отмечено, что стенокардия III–IV ФК чаще наблюдалась у больных, направленных на КШ, КШ в сочетании с операциями на клапане. Однако в 2020 г. при направлении на операции КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме и КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией у больных преобладала стенокардия напряжения I–II ФК (см. табл. 5). У части больных, направленных на операцию, отмечалась безболевая ишемия миокарда (2015 г. – 16,6%, 2020 г. – 22,3%; $p = 0,001$). У небольшого числа пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (см. табл. 4).

Таблица 4. Клинко-функциональная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в 2015 и 2020 гг. в гендерном аспекте**Table 4.** Clinical and functional characteristics of patients with coronary heart disease in 2015 and 2020 in the gender aspect

Показатели	2015, n = 1017			2020, n = 967			p муж.	p жен.	p 2015/2020
	Муж. n = 771	Жен. n = 246	Всего	Муж. n = 718	Жен. n = 249	Всего			
ПИКС	74,8	61,8	71,1	58,6	49,0	56,2	< 0,001*	0,005*	< 0,001*
Стенокардия I–II ФК	31,0	21,1	28,6	31,5	22,9	29,3	0,84	0,60	0,74
Стенокардия III–IV ФК	48,2	64,2	52,1	39,4	65,9	46,2	< 0,001*	0,61	0,008*
Безболевая ишемия	18,5	10,6	16,6	26,3	10,8	22,3	< 0,001*	0,89	0,001*
Нестабильная стенокардия	2,2	4,1	2,7	2,8	0,4	2,2	0,47	0,005*	0,48
ХСН I стадии	82,5	74,8	80,6	51,0	70,3	55,9	< 0,001*	0,32	< 0,001*
ХСН II стадии	16,7	25,2	18,8	48,5	29,7	43,6	< 0,001*	0,23	< 0,001*
ХСН III стадии	0,8	0,0	0,6	0,6	0,0	0,4	0,60 ^a	–	0,57 ^a
I–II ФК по NYHA	67,4	52,0	63,6	59,5	72,7	62,9	< 0,001*	< 0,001*	0,81
III–IV ФК по NYHA	32,6	48,0	36,4	40,5	27,3	37,1			
1-сосудистое поражение	10,0	10,6	10,1	7,5	4,8	6,8	0,09	0,01*	0,008*
2-сосудистое поражение	22,2	22,8	22,3	20,9	12,0	18,6	0,54	0,001*	0,04*
Поражение 3 и более сосудов	67,8	66,3	67,5	71,6	83,1	74,6	0,11	< 0,001*	< 0,001*
Поражение сосудов до 50%	1,8	0,8	1,6	1,4	1,2	1,3			
Поражение сосудов более 50%	98,2	99,2	98,4	98,6	98,8	98,7	0,51	0,65 ^a	0,67
ФВ ЛЖ < 40%	8,3	4,1	7,3	8,6	2,8	7,1	0,81	0,45	0,90
ФВ ЛЖ 40–50%	22,0	15,4	20,5	19,6	12,0	17,7	0,25	0,28	0,11
ФВ ЛЖ > 50%	69,6	80,5	72,3	71,7	85,1	75,2	0,37	0,11	0,14
Размер ЛП < 3,9 см	44,1	52,0	46,0	49,2	12,0	39,6			
Размер ЛП > 4,0 см	54,6	48,0	53,0	50,8	88,0	60,4	0,05*	< 0,001*	0,003*
ОНМК	13,9	19,1	15,1	11,4	17,7	13,0	0,15	0,71	0,17
Стентирование в анамнезе	18,0	17,5	17,9	35,5	30,5	34,2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

Примечание: результаты представлены в процентах, * – статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). ^a – применен точный критерий Фишера, в остальных случаях использовался критерий χ^2 Пирсона. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 5. Клинко-функциональная характеристика больных в зависимости от типа выполненных операций в 2015 и 2020 гг.**Table 5.** Clinical and functional characteristics of patients depending on the type of surgeries performed in 2015 and 2020

Показатели	КШ			КШ в сочетании с операциями на клапане			КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме			КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией		
	2015 n = 822	2020 n = 771	p	2015 n = 120	2020 n = 153	p	2015 n = 48	2020 n = 41	p	2015 n = 27	2020 n = 2	p
ГБ	90,3	90,9	< 0,001*	91,7	90,8	0,81	77,1	85,4	0,32	81,5	100,0	0,28 ^a
СД	23,4	24,9	0,50	15,0	22,2	0,13	10,4	26,8	0,04	18,5	0	0,50 ^a
Гиперхолестеринемия (общий холестерин > 4,0 ммоль/л)	68,8	63,8	0,03*	72,5	73,9	0,80	68,7	65,9	0,77	70,4	100,0	0,06 ^a
ПИКС	70,8	59,0	< 0,001*	60,0	30,7	< 0,001*	100	97,6	0,27 ^a	100	50,0	< 0,001* ^a
Стенокардия I–II ФК	29,1	29,3	0,91	25,0	28,8	0,48	25,0	29,3	0,65	37,0	50,0	0,71 ^a
Стенокардия III–IV ФК	55,2	47,5	0,001*	42,5	47,7	0,39	31,2	19,5	0,20	37,0	0	0,28 ^a
Безболевая ишемия	12,6	21,0	< 0,001*	30,8	22,2	0,10	43,7	46,3	0,80	25,9	50,0	0,46 ^a
Нестабильная стенокардия	3,0	2,2	0,29	1,6	1,3	0,80 ^a	0	4,9	0,12 ^a	0	0	–
ХСН I стадии	86,5	59,3	< 0,001*	50,0	43,1	0,25	68,7	41,5	0,009*	59,3	50,0	0,79 ^a
ХСН II стадии	13,0	40,2	< 0,001*	48,3	56,9	0,61	31,2	58,5	0,009*	40,7	50,0	0,79 ^a
ХСН III стадии	0,5	0,5	0,92 ^a	1,6	0,0	0,10 ^a	0	0	–	0	0	–
III ФК по NYHA	72,9	64,6	< 0,001*	24,1	54,9	< 0,001*	31,2	58,5	0,009*	14,8	100	0,004* ^a
III–IV ФК по NYHA	27,1	35,4	< 0,001*	75,8	45,1	< 0,001*	68,7	41,5	0,009*	81,5	0	0,004* ^a
1-сосудистое поражение	7,9	5,2	0,02*	15,0	11,1	0,34	33,3	22,0	0,23	14,8	0	0,55 ^a
2-сосудистое поражение	20,9	17,8	0,11	25,8	21,6	0,40	25,0	24,4	0,94	44,4	0	0,21 ^a
Поражение 3 и более сосудов	71,2	77,0	0,007*	59,1	67,3	0,16	39,5	53,7	0,18	40,7	100	0,10 ^a

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатели	КШ			КШ в сочетании с операциями на клапане			КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме			КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией		
	2015 <i>n</i> = 822	2020 <i>n</i> = 771	<i>p</i>	2015 <i>n</i> = 120	2020 <i>n</i> = 153	<i>p</i>	2015 <i>n</i> = 48	2020 <i>n</i> = 41	<i>p</i>	2015 <i>n</i> = 27	2020 <i>n</i> = 2	<i>p</i>
Поражение сосудов до 50%	1,4	0,9	0,31	2,5	3,9	0,51 ^a	0	0	0,39	3,7	0	0,78 ^a
Поражение сосудов более 50%	98,5	99,1	0,31	97,5	96,1	0,51 ^a	100	100	0,39	96,3	100	0,78 ^a
ФВ ЛЖ < 40%	3,9	5,4	0,10	10,8	8,5	0,51	27,1	34,1	0,47	62,9	0	0,08 ^a
ФВ ЛЖ 40–50%	17,9	16,9	0,59	24,1	13,1	< 0,001*	47,9	48,8	0,93	33,3	50,0	0,63*
ФВ ЛЖ > 50%	78,3	77,7	0,75	65,0	78,4	0,01*	25,0	17,1	0,36	3,7	50,0	0,01* ^a
Размер ЛП < 3,9 см	47,2	41,6	0,02*	47,5	28,1	< 0,001*	39,6	41,5	0,85	14,8	100	0,04* ^a
Размер ЛП > 4,0 см	52,8	58,4	0,02*	52,5	71,9	< 0,001*	39,6	58,5	0,85	85,2	0	0,04* ^a
Стентирование в анамнезе	18,1	34,4	< 0,001*	17,5	26,8	0,06	14,6	56,1	< 0,001*	18,5	100	0,009* ^a

Примечание: результаты представлены в процентах, * – статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). ^a – применен точный критерий Фишера, в остальных случаях использовался критерий χ^2 Пирсона.

Результаты исследования показали, что в 2015 г. у большинства пациентов, направленных на оперативное вмешательство, в анамнезе был зарегистрирован постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – 71,7%; к 2020 г. отмечается тенденция к снижению доли лиц с ПИКС – 56,2% ($p = 0,000$). Выявлены статистически значимые различия в гендерном аспекте – у мужчин он регистрировался чаще в обоих временных периодах ($p = 0,000$). Анализ клинико-функциональных особенностей пациентов показал, что на фоне ПИКС у части пациентов имелась постинфарктная аневризма: в 2015 г. – у 4,7%, в 2020 г. – у 4,2% (см. табл. 2), по поводу чего у данной группы больных проведена операция КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме.

В нашем исследовании все пациенты с ИБС были распределены по группам в зависимости от уровня фракции выброса (ФВ) ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП), согласно данным эхокардиографии. Анализ полученных результатов показал, что КШ чаще всего выполняли пациентам с ФВ ЛЖ более 50%: в 2015 г. у мужчин – в 69,6%, в 2020 г. – в 71,7%, у женщин – в 80,5 и 85,1% соответственно (см. табл. 4). По результатам нашего исследования, к 2020 г. отмечается статистически значимое увеличение числа пациентов женского пола с размером ЛП более 4,0 см: в 2015 г. – 48,0%, в 2020 г. – 88,0% ($p = 0,000$). Обращает на себя внимание тот факт (см. табл. 5), что пациенты, направленные на КШ в сочетании с операциями на клапане, имели ФВ ЛЖ более 50% ($p = 0,75$ и $0,000$ соответственно), тогда как у пациентов, направленных на КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме, ФВ ЛЖ была 40–50% ($p = 0,36$). ФВ ЛЖ менее 40% наблюдалась у пациентов, направленных на операцию КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией ($p = 0,01$).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в России не рассматривается как отдельная нозология, а считается осложнением или исходом основного ССЗ и, соответственно, не учитывается в реестре нозологических форм. По данным Европейского общества кардиологов (ESC), не менее 15 млн человек в Европе имеют ХСН, а к 2050 г. ожидается рост ее распространенности на 60% в основном за счет пожилых людей [16]. В Российской Федерации эпидемиологические данные в отношении

ХСН были представлены в исследовании ЭПОХА. Распространенность ХСН I–IV ФК составила в европейской части России 7,0%, ХСН III–IV ФК – 2,1% [17]. С учетом репрезентативной выборки на ХСН I ФК приходится 23%, II ФК – 47%, III ФК – 25%, IV ФК – 5%.

Поскольку ведущими причинами ХСН в нашей стране являются АГ и ИБС, увеличение числа больных с данной патологией при недостаточном лечении этих состояний закономерно приведет к увеличению числа лиц с ХСН [17].

В нашем исследовании на операцию КШ больные с ХСН II стадии чаще ($p = 0,000$) направлялись в 2020 г. (43,6%) по сравнению с 2015 г. (18,8%) (см. табл. 4) как при изолированном КШ, так и в случае сочетанных операций на сердце: КШ в сочетании с операциями на клапане в 2020 г. – в 56,9%, в 2015 г. – в 48,3% ($p = 0,61$), КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме – в 58,5 и 31,2% соответственно ($p = 0,009$), КШ в сочетании с операциями на клапане и аневризмэктомией – в 50,0 и 40,7% соответственно ($p = 0,79$) (см. табл. 5).

Нарастание тяжести состояния больного и прогрессирование его заболеваний свидетельствуют о большем риске как интра-, так и послеоперационных осложнений. ХСН II стадии стала чаще встречаться у мужчин: в 2015 г. – 16,7%, в 2020 г. – 48,5% ($p = 0,000$), как и ХСН III–IV ФК по NYHA – 32,6 и 40,5% соответственно ($p = 0,001$) (см. табл. 4).

Выявлены пациенты с более низким ФК ХСН по NYHA, которые направлялись на операцию КШ. В группе больных с КШ в 2020 г. III–IV ФК по NYHA был зарегистрирован в 35,4% случаев (тогда как в 2015 г. – в 27,1%, $p = 0,000$); I–II ФК по NYHA – в 64,6% ($p = 0,000$). В 2020 г. отмечено увеличение числа пациентов с ХСН II стадии при всех типах выполненных оперативных вмешательств (см. табл. 5).

Анализ гендерных различий показал, что среди женщин стала чаще встречаться ХСН I–II ФК по NYHA: 2015 г. – 52,0%, 2020 г. – 72,7% ($p = 0,000$) (см. табл. 4). При анализе видов хирургических вмешательств в группах пациентов с КШ в сочетании с операциями на клапане и КШ в сочетании с реконструкцией ЛЖ при аневризме отмечалось увеличение числа больных с I–II ФК и снижение – III–IV ФК. Обращает на себя внимание, что в

группе пациентов с КШ в сочетании с операциями на клапане увеличилось число больных с ФВ ЛЖ более 50%: в 2015 г. – 65,0%, в 2020 г. – 78,4% ($p = 0,01$), что свидетельствует об эффективности лечебных мероприятий и снижении степени тяжести ФК ХСН у больных (см. табл. 5).

Проблема мультифокального атеросклероза представляет большой клинический интерес. Согласно реестру CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), который включает данные о 95 749 пациентах с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, у 10 675 человек имеется поражение двух артериальных бассейнов, у 1 556 человек – трех. Риск ишемических событий увеличивается прямо пропорционально увеличению количества пораженных бассейнов [18]. Данные реестра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) также подтверждают тот факт, что мультифокальный атеросклероз является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. В нашем исследовании часть пациентов, направленных на КШ, имела в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения: в 2015 г. – 15,1%, в 2020 г. – 13,0%. Согласно результатам коронароангиографии, преобладают больные с многососудистым поражением – 67,5 и 74,6% соответственно, что в первую очередь связано с увеличением частоты встречаемости основных факторов риска атеросклероза.

Литература / References

- Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прыанишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения: ежегодный статистический сборник. М.: НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021:294. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery-2020. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2021:294. (In Russ.).
- Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2016:208. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2016:208 (In Russ.).
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(6):871–879. Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Yu. Smoking as a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):871–879. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879.
- Prevalence of tobacco smoking. WHO – Global Health Observatory data. <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/> (дата обращения 30.11.2022 / accessed November 30, 2022).
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
- Turan A., Mascha E.J., Roberman D., Turner P.L., You J., Kurz A. et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(4):837–846. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
- Mills E., Eyawo O., Lockhart I., Kelly S., Wu P., Ebbert J.O. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2011;124(2):144–154. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;10(10):14–22. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Yarovaia E.B. et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Therapeutic archive*. 2018;10(10):14–22 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh2018901014-22.
- Эфрос Л.А., Самородская И.В. О «парадоксе ожирения» в выживаемости после коронарного шунтирования. *Врач*. 2014;25(8):24–28. Efros L., Samorodskaya I.V. Obesity paradox in survival after coronary artery bypass grafting. *The Doctor*. 2014;25(8):24–28. (In Russ.).
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(4):229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404.
- Ротарь О.П., Толкунова К.М., Мевша О.А., Недбайкин А.М., Кочергина А.М., Чернова А.А. и др. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции MMM17). *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):448–458. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Mevsha O.V., Nedbaikin A.M., Kochergina A.M., Chernova A.A. et al. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity). *Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya*. 2018;24(4):448–458. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458.
- Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А., Вялкина Ю.А., Починков Е.М., Шоломов И.Ф. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериаль-

- ной гипертонией в Тюменской области. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):43–48.
- Efanov A.Yu., Petrov I.M., Petrova Yu.A., Vyalkina Yu.A., Pochinok E.M., Sholomov I.F. et al. Treatment adherence and efficacy of antihypertension treatment in hypertensives in Tyumenskaya oblast. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):43–48 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-42-48.
14. Bulughapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* 2009;26(2):142–148. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.
 15. Rana J.S., Liu J.Y., Moffet H.H., Jaffe M., Karter A.J. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J. Gen. Intern. Med.* 2016;31(4):387–393. DOI: 10.1007/s11606-015-3556-3.
 16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
 17. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13.
 - Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
 18. Bhatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A., Ou F.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009;30(10):1195–1202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp099.
 19. Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Трубникова М.А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):163–170.
 - Arutyunov A.G., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Trubnikova M.A. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):163–170. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4808.
 20. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стафёров А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(2):93–240.
 - Alekyan B. G., Grigor'yan A. M., Staferov A. V., Karapetyan N. G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovascular Surgery*. 2018;5(2):93–240. (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.

Информация о вкладе авторов

Эфрос Л.А., Лукин О.П. – разработка концепции, проведение исследования (анализ и интерпретация полученных данных), подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Белогорохов В.С., Ушаков А.Ю. – проведение исследования (анализ и интерпретация полученных данных).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Эфрос Лидия Александровна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, <https://orcid.org/0000-0003-1243-0211>.

E-mail: LLA1905@mail.ru.

Лукин Олег Павлович, д-р мед. наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Челябинск, <https://orcid.org/0000-0003-3162-1523>.

Белогорохов Вениамин Сергеевич, студент 6-го курса, ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск.

Ушаков Андрей Юрьевич, студент 6-го курса, ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск.

 **Эфрос Лидия Александровна**, e-mail: LLA1905@mail.ru.

Поступила 28.12.2023;
рецензия получена 06.03.2024;
принята к публикации 17.04.2024.

Information on author contributions

Efros L.A., Lukin O.P. – concept development, research (analysis and interpretation of the data obtained), text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Belogorokhov V.S., Ushakov A.Yu. – research (analysis and interpretation of the data obtained).

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Lidia A. Efros, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy of the South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, orcid.org/0000-0003-1243-0211.

E-mail: LLA1905@mail.ru.

Oleg P. Lukin, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Chelyabinsk), <https://orcid.org/0000-0003-3162-1523>.

Veniamin S. Belogorokhov, sixth-year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Andrey Yu. Ushakov, sixth-year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

 **Lidia A. Efros**, e-mail: LLA1905@mail.ru.

Received 28.12.2023;
review received 06.03.2024;
accepted for publication 17.04.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-173-180>
УДК 364-785(571.16)

Совершенствование организации медицинской помощи пациентам по профилю «медицинская реабилитация» в Томской области

О.В. Куделина, Д.В. Цайзер

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В медицинской реабилитации нуждаются более трети всего населения планеты, и в дальнейшем потребность возрастает. Ожидаемое увеличение продолжительности жизни к середине XXI в. будет сопровождаться ростом удельного веса злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения в структуре заболеваемости, причем уровень травматизма сохранится неизменным. Указанные факторы негативно скажутся на функциональных возможностях человека и будут способствовать росту инвалидизации, увеличивая актуальность медицинской реабилитации. В России, согласно действующему порядку, имеет место трехуровневая организация медицинской реабилитации. Реализация этих этапов проводится в пределах областных Программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ТППГ), что ограничивает финансовую доступность законченного цикла медицинской реабилитации для пациентов, обусловленную бюджетными ассигнованиями и программой обязательного медицинского страхования, негативно влияя на качество оказанной помощи. В статье оценены объемы медицинской реабилитации, предоставленной в стационарных условиях по ТППГ Томской области за период 2019–2022 гг. В настоящее время в трех медицинских организациях области различных форм собственности выполняется медицинская реабилитация. Всего за четырехлетний период выполнено 8 804 законченных случая по профилю «медицинская реабилитация» на сумму 378,9 млн руб. Установлено недовыполнение утвержденных ТППГ объемов и стоимости медицинской помощи при медицинской реабилитации, а также отток пациентов для лечения в другие регионы (1 864 человека за исследуемый период). Определены наиболее востребованные клинико-статистические группы (КСГ), по которым жители Томской области нуждаются в реабилитационных мероприятиях, обоснованы организационные пути совершенствования по профилю данной медицинской помощи.

Ключевые слова:	медицинская реабилитация; программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; обязательное медицинское страхование; клинико-статистические группы; государственно-частное партнерство.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Куделина О.В., Цайзер Д.В. Совершенствование организации медицинской помощи пациентам по профилю «медицинская реабилитация» в Томской области. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):173–180. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-173-180 .

Improving the organization of medical care for patients in the specialty of medical rehabilitation in the Tomsk oblast

Olga V. Kudelina, Dmitrii V. Tsaizer

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

✉ Куделина Ольга Владимировна, e-mail: koudelina@yandex.ru.

Abstract

More than a third of the total population of the planet needs medical rehabilitation and the need will increase in the future. The prospective increase in life expectancy by the middle of the 21st century will be accompanied by an increase in the share of malignant neoplasms and diseases of the circulatory system in the morbidity structure, and the level of injuries will remain unchanged. These factors will negatively affect a person's functional capabilities and will contribute to an increase in disability, increasing the relevance of medical rehabilitation. In Russia, according to the current procedure, there is a three-stage organization of medical rehabilitation. The implementation of these stages is carried out within the regional territorial programs of state guarantees (TPSG) of free medical care to citizens, which limits the financial accessibility of the completed cycle of medical rehabilitation for patients, due to budgetary allocations and the compulsory health insurance program, negatively affecting the quality of care provided. The article assesses the volume of medical rehabilitation provided in inpatient settings in the TPSG of the Tomsk oblast for the period of 2019–2022. Currently, three medical organizations in the region of different forms of ownership provide medical rehabilitation. In total, over a four-year-period, 8,804 cases in the specialty of medical rehabilitation were completed in the amount of 378.9 million rubles. An underfulfillment of the volume and costs of medical care during medical rehabilitation approved by the TPSG was recognized, as well as an outflow of patients for treatment to other regions (1,864 people during the study period). The most popular clinical and statistical groups (CSG) for which residents of the Tomsk oblast need rehabilitation measures have been identified, and organizational ways to improve the profile of this medical care have been substantiated.

Keywords:	medical rehabilitation; program of state guarantees of free medical care to the citizens; compulsory health insurance; clinical and statistical groups; public-private partnership.
Funding:	the study had no financial support.
For citation:	Kudelina O.V., Tsaizer D.V. Improving the organization of medical care for patients in the specialty of medical rehabilitation in the Tomsk oblast. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):173–180. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-173-180 .

Введение

Медицинская реабилитация, согласно действующему законодательству, – это совокупность медико-психологических мер, направленных на улучшение качества жизни человека, сохранение работоспособности и его интеграцию в социум¹.

Реабилитационные мероприятия требуются не только людям с инвалидностью или длительным нарушением здоровья. Всем лицам, имеющим состояния или заболевания, ограничивающие их функциональные возможности, необходима доступная реабилитация [1, 2]. Нередко потребность в проведении реабилитационной помощи пациентам определяется тяжестью заболевания или патологического состояния, причем совместно с другими медицинскими мероприятиями [3]. Важным условием проведения комплекса реабилитационных мероприятий для пациентов является экономическая составляющая, однако соблюдение равного доступа нуждающихся к качественным услугам здравоохранения и обеспечение при этом медицинских и социальных преимуществ не менее значимо [4, 5].

Более трети всего населения планеты (2,4 млрд человек) имеют патологические состояния, при которых показана медицинская реабилитация [6, 7]. Изменение социально-демографических характеристик населения, снижение уровня здоровья обуславливают возрастающую необходимость проведения медицинской реабилитации. Рост продолжительности жизни приведет к тому, что к середине XXI в. удвоится доля жителей старших воз-

растных групп, что будет сопровождаться ростом удельного веса злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения в структуре заболеваемости, причем уровень травматизма сохранится неизменным [8, 9]. Все эти факторы, без сомнения, негативно скажутся на функциональных возможностях человека и будут способствовать росту инвалидизации, тем самым увеличивая актуальность медицинской реабилитации. В то же время реабилитационные мероприятия даже с минимальным вложением ресурсов эффективны для улучшения функциональных результатов при патологии различного генеза. Своевременная медицинская реабилитация позволяет предотвратить дорогостоящую госпитализацию и/или сократить продолжительность пребывания в стационаре. Кроме того, нормализация функциональных возможностей помогает людям не только оставаться независимыми в быту, но и заниматься образованием и профессиональной деятельностью.

Принимая во внимание назревшую необходимость укрепления системы реабилитации во всем мире, в 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с инициативой «Реабилитация 2030: призыв к действиям», определившей 10 основных направлений, требующих скоординированной деятельности для сокращения неудовлетворенных потребностей в реабилитационных мероприятиях².

Исследования Центрального экономико-математического института РАН (ЦЭМИ РАН) показали, что преждевременная смертность населения в зависимости от потерянного трудового стажа и метода расчета обходится

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Реабилитация в системе здравоохранения: руководство к действиям [Rehabilitation in health systems: guide for action]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021: 88.

экономике России в 15–24 трлн руб. в год. Экономический ущерб от одного недожитого года россиянина составляет от 226 тыс. до 513 тыс. руб. [10]. В Российской Федерации, по данным Института измерения показателей и оценки состояния здоровья (ИМЭС), медицинская реабилитация показана 68 млн человек, т. е. примерно каждый второй человек нуждается в реабилитации в какой-то момент своего заболевания или травмы [9].

В настоящее время, согласно действующему порядку, имеет место трехуровневая организация медицинской реабилитации взрослых¹. Реабилитационные мероприятия у детей проводятся по такой же системе с учетом возраста пациента². Первый этап осуществляется в стационарных условиях медицинской организации, предоставляющей медицинскую помощь по основным девяти профилям, включая нейрохирургию, онкологию, кардиологию и другие. Второй этап проводится только в стационарных условиях на базе отделений медицинской реабилитации. Такие отделения должны быть созданы в медицинских и санаторно-курортных организациях, оказывающих реабилитационные услуги пациентам. Завершающий этап медицинской реабилитации осуществляется в дневном стационаре или амбулаторно.

Реализация этапов реабилитационных мероприятий проводится, как правило, в пределах областных Программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ТППГ) с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ). ШРМ необходима для определения персонализированной программы для реализации реабилитационных мероприятий в зависимости от состояния пациента. Медицинская реабилитация при оценке 2 балла по ШРМ осуществляется в условиях дневного стационара, 3 балла в дневном и (или) круглосуточном стационарах, а при 4–6 баллах – только в круглосуточном стационаре. Чем больше по ШРМ балл, тем выше коэффициент относительной затратоемкости (КЗ), показывающий стоимостное отношение определенной клинико-статистической группы (КСГ) к установленной ТППГ базовой ставке. КЗ определяет для конкретной организации, наряду с другими коэффициентами, конечную стоимость законченного случая медицинской реабилитации.

Однако финансирование программы обязательного медицинского страхования и потенциал бюджетных ассигнований ограничены, что в свою очередь снижает доступность законченного цикла медицинской реабилитации для пациентов, перенесших оперативные вмешательства, негативно влияя на качество предоставляемой помощи [11].

Цель: оценка объемов и обоснование мер по совершенствованию медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» на территории Томской области при реализации ТППГ.

Материал и методы

На основании данных ТППГ (перечень медицинских организаций, а также объемы медицинской реабилитации, распределенные между ними Комиссией по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования (Комиссия)) и информационной системы Территориального фонда обязательного медицинского страхования Томской области, в которой осуществляются информационные процессы, связанные с медицинской помощью, оказанной застрахованным лицам в сфере обязательного медицинского страхования (объемы и финансовое обеспечение за фактически проведенные реабилитационные мероприятия) рассмотрены КСГ по профилю «медицинская реабилитация» за период 2019–2022 гг. По данному направлению проведен анализ результатов работы четырех медицинских организаций разных форм собственности (обозначены: областная МО, частная МО, федеральная МО 1, федеральная МО 2).

Результаты

Комиссией³ распределяется объем медицинской помощи, оказываемой согласно ТППГ, между медицинскими организациями разных правовых форм собственности при условии наличия лицензии на осуществление медицинской деятельности по профилю «медицинская реабилитация». Ежегодно при формировании ТППГ Комиссия в пределах установленных объемов распределяет и в течение года может корректировать между медицинскими организациями указанные объемные и стоимостные показатели медицинской помощи.

Объемы медицинской помощи и финансовое обеспечение по профилю «медицинская реабилитация» в стационарных условиях без учета реабилитационных мероприятий, проведенных за пределами региона страхования, утвержденные ТППГ на территории Томской области в 2019–2022 гг., составили 17 706 законченных случаев на сумму 905,5 млн руб. (2019–3 899 случаев на 187,8 млн руб., 2020 – 5 122 случая на 257,9 млн руб., 2021 – 4 073 на 211,9 млн руб., 2022 – 4 612 на 247,9 млн руб.).

Количество медицинских организаций, предоставляющих реабилитационную помощь в условиях круглосуточного стационара в 2019–2020 гг. составляло четыре (2 федеральные, 1 областная, 1 частная), в 2021–2022 гг. – только три организации (1 федеральная, 1 областная, 1 частная)^{4–7}.

¹ Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».

² Приказ Минздрава России от 23.10.2019 № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей»

³ Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования».

⁴ Постановление Администрации Томской области от 29.12.2018 № 508а «Об утверждении областной Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Томской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

⁵ Постановление Администрации Томской области от 26.12.2019 № 495а «Об утверждении областной Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Томской области на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».

⁶ Постановление Администрации Томской области от 30.12.2020 № 644а «Об утверждении областной Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Томской области на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

⁷ Постановление Администрации Томской области от 30.12.2021 №576а «Об утверждении областной Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Томской области на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».

Всего за четырехлетний период в указанных медицинских организациях выполнено 8 804 законченных случая по профилю «медицинская реабилитация» на сумму 378,9 млн руб.

Фактическое выполнение утвержденных ТППГ объемов и стоимости медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» в стационарных условиях в целом по области составило за 2019–2022 гг. 49,7 и 41,8% соответственно (2019 – 99,6 и 109,9%; 2020 – 41,1 и 30,1%; 2021 – 32,7 и 19,9%; 2022 – 32,3 и 21,3%).

При этом каждая из медицинских организаций, фактически оказывающих медицинскую помощь по профилю «медицинская реабилитация», в исследуемый период продемонстрировала различные уровни выполнения утвержденных ТППГ показателей. Областная МО исполнила утвержденные показатели объемов и стоимости медицинской помощи на 69,5 и 46,2% соответственно (2019 – 100,0 и 99,8%; 2020 – 33,6 и 57,8%; 2021 – 58,2 и 15,9%; 2022 – 106,0 и 95,9%). Частная МО выполнила утвержденные показатели на 99,4 и 98,3% соответственно (2019 – 98,1 и 93,0%; 2020 – 100,0 и 100,0%; 2021 – 99,7 и 99,7%; 2022 – 100,0 и 100,0%). Федеральная МО 1 оказывала медицинскую помощь в рамках ТППГ только в 2019–2020 гг., что связано с изменениями в подходах в финансировании федеральных медицинских организаций в последующем, и исполнила выделенные объемы медицинской помощи и их финансовое обеспечение на

62,2 и 68,5% соответственно (2019 – 100,0 и 99,7%; 2020 – 31,9 и 32,6%). Федеральная МО 2 выполнила объемные и стоимостные показатели медицинской помощи на 95,2 и 97,6% соответственно (2019 – 100,0 и 100,0%; 2020 – 96,5 и 100,0%; 2021 – 92,9 и 92,8%; 2022 – 95,6 и 100,0%).

Жителям Томской области, учитывая ШРМ, проводили медицинскую реабилитацию по 15 КСГ: патология центральной и (или) периферической нервных систем, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и прочими соматическими заболеваниями, а с 2021 г. еще и после перенесенной коронавирусной инфекции (рис. 1).

В круглосуточных стационарах четырех медицинских организаций Томской области в 2019–2020 гг. оказана медицинская помощь в количестве 5 988 законченных случаев (2019 – 3 885 случаев, 2020 – 2 103 случаев) на сумму 284,0 млн руб. (2019 – 206,4 млн руб., 2020 – 77,6 млн руб.). В то же время три медицинские организации в 2021–2022 гг. оказали медицинскую помощь в количестве 2 820 законченных случаев (2021 – 1 330 случаев, 2022 – 1 490 случаев) на сумму 94,9 млн руб. (2019 – 42,2 млн руб., 2020 – 52,7 млн руб.). В целом отмечается снижение количества законченных случаев в период 2021–2022 гг. по сравнению с 2019–2020 гг., но имеет место рост объемов предоставления и финансового обеспечения медицинской реабилитации при рассмотрении каждой медицинской организации в отдельности (рис. 2).

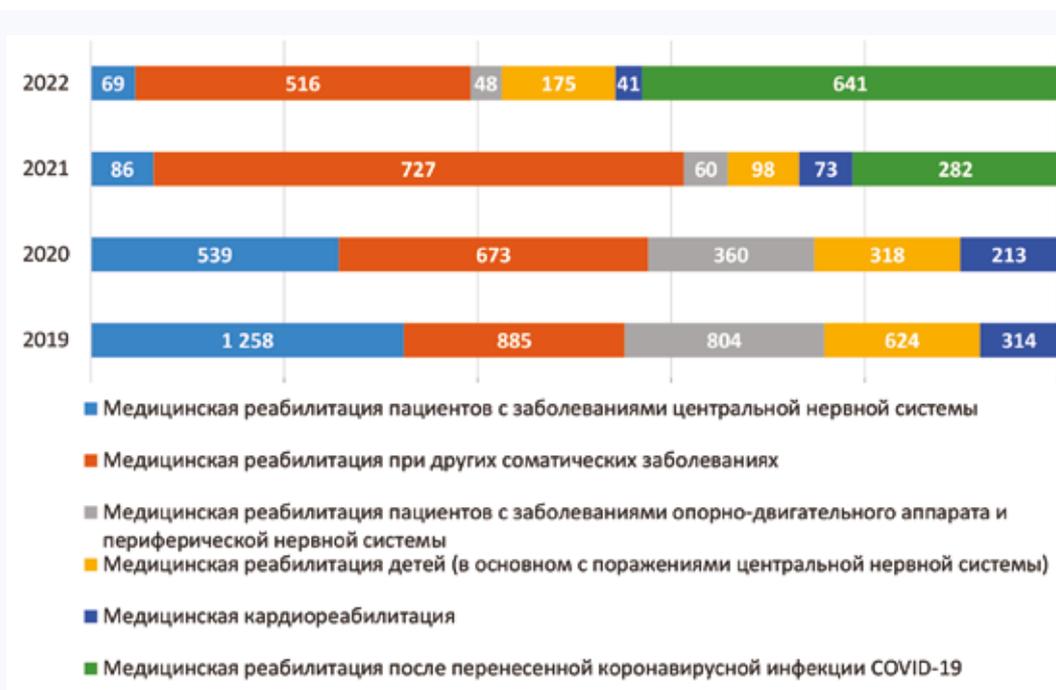


Рис. 1. Распределение законченных случаев по клинко-статистическим группам в 2019–2022 гг.

Примечание: указанные клинко-статистические группы подразумевают несколько групп с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации (3, 4, 5 баллов).

Fig. 1. Distribution of completed cases by CSG in 2019–2022

Note: the indicated clinical and statistical groups (CSG) mean several groups, taking into account the rehabilitation routing scales (3, 4, 5 points).

Установлена стойкая тенденция к увеличению количества законченных случаев и их стоимости за четырехлетний исследуемый период. Исключение зафиксировано только в 2020 г., когда действовали ограничения, свя-

занные с коронавирусной инфекцией, в частности была затруднена плановая госпитализация [12]. Изменения, произошедшие в финансировании федеральных медицинских организаций в 2021 г., также ограничили участие

последних в реализации ТППГ¹, что в дальнейшем привело к перераспределению количества случаев медицинской реабилитации.

Одна из федеральных медицинских организаций прекратила оказывать данный вид помощи по ТППГ, тогда как в 2019–2020 гг. ее доля составляла 74 (2 867) и 58% (1 138) законченных случаев лечения соответственно. При анализе изучения динамики числа случаев, а также объемов финансирования следует обратить внимание на медицинскую реабилитацию, проводимую в 2019–2020 гг. в подразделениях данной медицинской организации. За указанный период было выполнено 4 005 законченных случаев на 222,5 млн руб. Большинство реабилитационных мероприятий осуществлялось пациентам с патологией центральной нервной системы, периферической нервной системы и (или) опорно-двигательного аппарата (КСГ st37.001-st37.007).

Основными КСГ в 2019–2020 гг. были st37.005-st37.007 и st37.001-st37.004 – 53 и 44% соответственно). Однако в 2021–2022 гг. первые ранговые места заняли реабилитационные мероприятия по КСГ st37.011-st37.013 (при других соматических заболеваниях) и st37.021-st37.022 (после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) – 76 и 78% соответственно. Данное перераспределение связано с лечением осложнений, возникших у лиц, перенесших COVID-19.

Согласно результатам анализа, финансовое обеспечение в областной и федеральной медицинских организациях значительно превышает таковое в частной. Однако следует отметить, что выполненные объемы медицинской реабилитации (количество законченных случаев) были выше в частной медицинской организации (2 845 случаев) по сравнению с областной (603 случая) и федеральной (1 355 случаев) медицинскими организациями. Такие различия обусловлены оказанием медицинской помощи пациентам с более тяжелыми случаями по ШРМ в этих организациях и, соответственно, с более высоким КЗ, который влияет на итоговую стоимость законченного случая. (см. рис. 2.)

Реабилитационные мероприятия жителям Томской области также проводятся в специализированных ме-

дицинских организациях других субъектов Российской Федерации. Так, за период 2019–2022 гг. в другие регионы было направлено 1 864 пациента (2 026 законченных случая), которые получили медицинскую помощь на сумму 94,5 млн руб. Следует отметить ежегодный рост (2021 г. – 54%, 2022 г. – 15%) числа направленных пациентов, исключение составил 2020 г. (2019 г. – 391 случай, 2020 г. – 379 случаев, 2021 г. – 583 случая, 2022 г. – 673 случая). Ключевыми субъектами Российской Федерации, куда происходил отток пациентов региона, являлись Алтайский край (1 432 случая – 71%), Новосибирская (234 случая – 12%) и Московская области (169 случаев – 8%). Кроме этого, жители Томской области получали реабилитационную помощь в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, Кемеровской области, Красноярском крае, республике Крым и других (рис. 3).

Основными КСГ в 2019–2022 гг., по которым получали медицинскую помощь в других регионах жители Томской области, стали st37.005-st37.007 (заболевания опорно-двигательного аппарата и (или) периферической нервной системы) – 1 710 случаев (84%) на 70,6 млн руб. и st37.001-st37.004 (заболевания центральной нервной системы) – 155 случаев (8%) на 10,3 млн руб. Среди прочих КСГ (161 случай на 13,6 млн руб.) наиболее часто оказывались реабилитационные мероприятия детям по st37.016 (онкологические, гематологические и иммунологические заболевания в тяжелых формах продолжительного течения) – 49 случаев на 8,0 млн руб. и st37.017 (поражения центральной нервной системы) – 25 случаев на 1,9 млн руб., а также по st37.011-st37.013 (другие соматические заболевания) – 39 случаев на 1,4 млн руб. (рис. 4).

Отмечено возрастание числа пациентов, нуждающихся в реабилитации после перенесенных заболеваний периферической нервной системы и (или) опорно-двигательного аппарата, в 2021–2022 гг. (2019–2020 гг. – 560 случаев на 22,5 млн руб., 2021–2022 гг. – 1 150 случаев на 48,1 млн руб.). Среди причин таких изменений можно указать на перераспределение потоков пациентов из-за прекращения работы в этот период федеральной МО 1 по ТППГ на территории Томской области.

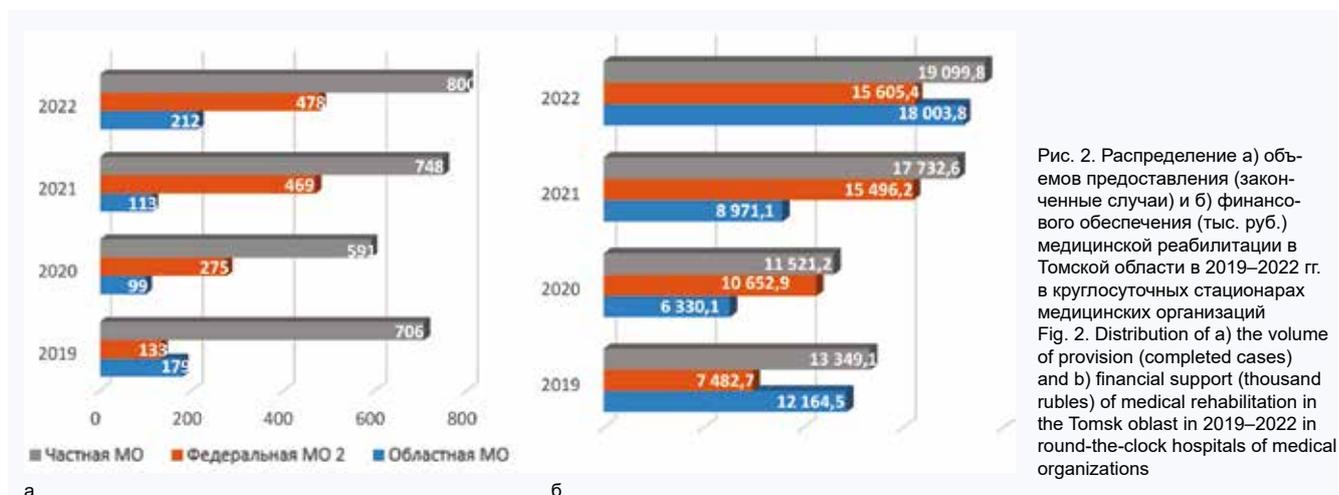


Рис. 2. Распределение а) объемов предоставления (законченные случаи) и б) финансового обеспечения (тыс. руб.) медицинской реабилитации в Томской области в 2019–2022 гг. в круглосуточных стационарах медицинских организаций
Fig. 2. Distribution of a) the volume of provision (completed cases) and b) financial support (thousand rubles) of medical rehabilitation in the Tomsk oblast in 2019–2022 in round-the-clock hospitals of medical organizations

¹ Федеральный закон от 08.12.2020 № 430-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»

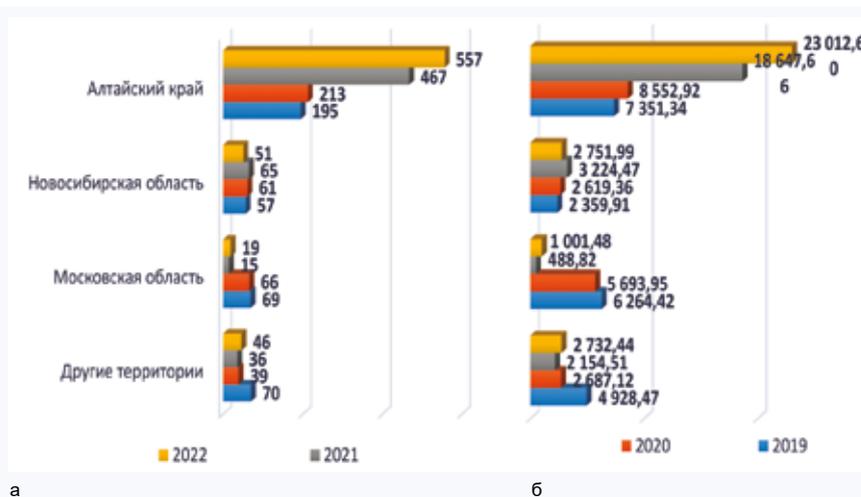


Рис. 3. Распределение а) объемов предоставления (законченные случаи) и б) финансового обеспечения (тыс. руб.) медицинской реабилитации в рамках межтерриториальных расчетов в 2019–2022 гг. в круглосуточных стационарах медицинских организаций
Fig. 3. Distribution of a) the volume of provision (completed cases) and b) financial support (thousand rubles) of medical rehabilitation within the framework of inter-territorial settlements in 2019–2022 in round-the-clock hospitals of medical organizations



Рис. 4. Распределение законченных случаев оказания медицинской помощи жителям Томской области в других регионах по клинико-статистическим группам в 2019–2022 гг.
Примечание: указанные клинико-статистические группы подразумевают несколько групп с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации (3–5 баллов).
Fig. 4. Distribution of completed cases of medical care to residents of the Tomsk oblast in other regions by CSG in 2019–2022.
Note: the indicated clinical and statistical groups (CSG) mean several groups, taking into account the rehabilitation routing scales (3–5 points).

Вместе с тем продолжение работы и увеличение объемов реабилитационной помощи жителям с патологией центральной нервной системы в федеральной МО 2 привело к снижению оттока пациентов на другие территории в 2021–2022 гг. (2019–2020 гг. – 97 случаев на 6,4 млн руб., 2021–2022 гг. – 58 случаев на 3,9 млн руб.).

Заключение

Неудовлетворенные потребности пациентов в медицинской реабилитации в России¹, как и во всем мире [13–15], имеют ряд общих черт, таких как длительный период ожидания, связанный с отсутствием доступа к услугам по реабилитации за пределами крупных населенных пунктов, дефицит квалифицированных специалистов в данной сфере, нехватка оборудования и расходных материалов, неэффективные механизмы маршрутизации пациентов при оказании услуг реабилитации.

На основании анализа КСГ, по которым наблюдался отток пациентов в другие регионы страны, в Томской об-

ласти установлена высокая потребность в организации медицинской реабилитации с использованием имеющихся мощностей, в том числе детям при патологии центральной и (или) периферической нервных систем, онкологии, а также по травматологии-ортопедии.

В современных реалиях отечественной экономике требуются эффективные методы управления и существенные финансовые ресурсы, а бюджетные и внебюджетные средства не позволяют удовлетворить эти потребности полностью. Решению поставленных задач в здравоохранении может способствовать государственно-частное партнерство. Данная форма взаимодействия с успехом применяется в здравоохранении многих стран [16].

Одним из возможных решений проблемы оттока пациентов в другие территории может являться активное привлечение к реализации ТППГ частных партнеров и частных медицинских организаций. Потенциал частных инвесторов можно задействовать в реабилитационной

¹ Материалы заседания Совета по развитию социальных инноваций субъектов Российской Федерации при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации «Проблемы социально-медицинской реабилитации граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)». 2022. URL: http://council.gov.ru/activity/analytics/analytical_bulletins/134165/ (17.04.2024).

медицине с использованием технологий виртуальной реальности и искусственного интеллекта [17, 18]. Например, применение технологии виртуальной реальности в медицинской реабилитации обеспечивает регулярность тренировок большему количеству пациентов в медицинской организации или на дому, поскольку системы реабилитации, основанные на технологиях виртуальной реальности, обеспечивают «увлекательный опыт», который стимулирует вовлеченность пациентов и повышает их участие, тем самым преодолевая недостатки стационаров и/или отсутствие ресурсов. Кроме того, системы реабилитации виртуальной реальности могут воспринимать и записывать движения пациента и биологические данные с помощью датчиков для дальнейшего улучшения существующих программ реабилитации. Данная современная технология является полезным дополнением к традиционной медицинской реабилитации и представляет собой перспективное направление в области реабилитационной медицины. При государствен-

ной поддержке это будет способствовать достижению высокого уровня инфраструктурного обеспечения отрасли, а также качества оказываемых медицинских услуг, их доступности и своевременности для повышения качества и продолжительности жизни населения Томской области. Следует акцентировать внимание на потребности пациентов, считая главным критерием улучшение их здоровья после проведенного лечения [19]. Разработка и внедрение информационных систем реабилитации позволит регистрировать реальную потребность в медицинской реабилитации, улучшать результаты, процессы и методы лечения [20].

Помимо этого компенсировать недостаточные объемы медицинской реабилитации, оказываемые в стационарах области, возможно путем развития форм реабилитации, не требующих круглосуточного пребывания, используя потенциал проведения реабилитационных мероприятий в амбулаторных условиях и в дневном стационаре.

Литература / References

- Beatty A.L., Beckie T.M., Dodson J., Goldstein C.M., Hughes J.W., Kraus W.E. et al. A new era in cardiac rehabilitation delivery: research gaps, questions, strategies, and priorities. *Circulation*. 2023;147(3):254–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061046.
- Kanaoka K., Iwanaga Y., Nakai M., Nishioka Y., Myojin T., Kubo S. et al. Multifactorial effects of outpatient cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a nationwide retrospective cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023;30(6):442–450. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac274.
- Wu J., Shiner C.T., Faux S.G., Watanabe Y. Implementation of an in-reach rehabilitation program can increase the rate of discharge home from acute hospital care. *Australian Health Review*. 2023;47(5):619–625. DOI: 10.1071/AH23033.
- Taylor R., Zwisler A.D., Uddin J. Global health-care systems must prioritise rehabilitation. *The Lancet*. 2020;396(10267):1946–1947. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32533-2.
- Bernhardt J., Corbett D., Dukelow S., Savitz S., Solomon J.M., Stockley R., Ward N. The international stroke recovery and rehabilitation alliance. *Lancet Neurol*. 2023;22(4):295–296. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32533-2.
- Roser M., Arriagada P., Hasell J., Ritchie H., Ortiz-Ospina E. Economic growth. 2023: Online resource. Published online at OurWorldInData.org. URL: <https://ourworldindata.org/economic-growth> (23.05.2024).
- Jesus T.S., Landry M.D. Global need: including rehabilitation in health system strengthening. *The Lancet*. 2021;397(10275):665–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00207-5.
- Kamenov K., Mills J.A., Chatterji S., Cieza A. Needs and unmet needs for rehabilitation services: a scoping review. *Disability and Rehabilitation*. 2019;41(10):1227–1237. DOI: 10.1080/09638288.2017.1422036.
- Cieza A., Causey K., Kamenov K., Hanson S.W., Chatterji S., Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10267):2006–2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
- Варшавский А.Е., Кузнецова М.С. Оценка экономического ущерба при сокращении продолжительности жизни людей в результате основных видов заболеваний. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. 2023;19(12):2206–2236. Varshavskii A.E., Kuznetsova M.S. Assessing the economic cost of reduction in life expectancy as a result of major diseases. *National Interests: Priorities and Security*. 2023;19(12):2206–2236. (In Russ.). DOI: 10.24891/ni.19.12.2206.
- Николаев Н.С., Петрова Р.В., Преображенская Е.В., Иванов М.И., Трифонова О.В. Значимость второго этапа медицинской реабилитации после артропластики крупных суставов. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2023;5(2):97–106. Nikolaev N.S., Petrova R.V., Preobrazhenskaya E.V., Ivanov M.I., Ol'ga V.T. Significance of the second stage of medical rehabilitation after arthroplasty of large joints. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):97–106. (In Russ.). DOI: 10.36425/rehab114766.
- Пивень Д.В. Уроки пандемии COVID-19. *Менеджер здравоохранения*. 2021;(3):3–8. Piven D.V. Lessons from the COVID-19 pandemic. *Healthcare manager*. 2021;(3):3–8. (In Russ.). DOI: 10.21045/1811-0185-2021-3-3-8.
- Блинов Д.В., Солопова А.Г., Плутницкий А.Н., Ампилогова Д.М., Санджиева Л.Н., Корабельников Д.И., Петренко Д.А. Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):119–130. Blinov D.V., Solopova A.G., Plutnitskiy A.N., Ampilogova D.M., Sandzhieva L.N., Korabel'nikov D.I., Petrenko D.A. Strengthening health care to provide rehabilitation services for women with cancer diseases of the reproductive system. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):119–130. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.132.
- Yang C., Shang L., Yao S., Ma J., Xu C. Cost, time savings and effectiveness of wearable devices for remote monitoring of patient rehabilitation after total knee arthroplasty: study protocol for a randomized controlled trial. *J. Orthop. Surg. Res*. 2023;18(1):461. DOI: 10.1186/s13018-023-03898-z.
- Beatty A.L., Beckie T.M., Dodson J., Goldstein C.M., Hughes J.W., Kraus W.E. et al. A new era in cardiac rehabilitation delivery: research gaps, questions, strategies, and priorities. *Circulation*. 2023;147(3):254–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061046.
- Акулин И.М., Ионкина И.В. Проблемы и перспективы государственно-частного партнерства в здравоохранении Российской Федерации (обзор литературы). *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2023;2(77):32–38. Akulin I.M., Ionkina I.V. Problems and prospects of public private partnership in healthcare of the Russian Federation (literature review). *Public Health and Health Care*. 2023;2(77):32–38. (In Russ.). DOI: 10.56685/18120555_2023_77_2_32.
- Fan T., Wang X., Song X., Zhao G., Zhang Z. Research status and emerging trends in virtual reality rehabilitation: Bibliometric and knowledge graph study. *JMIR Serious Games*. 2023;11:e41091. DOI: 10.2196/41091.
- Santilli V., Mangone M., Diko A., Alvit F., Bernetti A., Agostini F., Damiani C. The use of machine learning for inferencing the effectiveness of a rehabilitation program for orthopedic and neurological patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(8):5575. DOI: 10.3390/ijerph20085575.
- Перхов В.И., Куделина О.В. Актуальные проблемы программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;34(4):136–142. Perkhov V.I., Kudelina O.V. Current problems of the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;34(4):136–142. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-136-142.
- Mousavi Baigi S.F., Sarbaz M., Sobhani-Rad D., Kimiafar, K. A comparative study of rehabilitation information systems in 8 countries: A literature review. *Iranian Rehabilitation Journal*. 2023;21(1):1–16. DOI: 10.32598/irj.21.1.1766.1.

Информация о вкладе авторов

Куделина О.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи.

Цайзер Д.В. – сбор и обработка материалов, интерпретация данных, подготовка текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Куделина Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, профессор, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>.

E-mail: koudelina@yandex.ru.

Цайзер Дмитрий Валентинович, аспирант, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0005-0110-0948>.

E-mail: tsayzerdv@mail.ru.

 **Куделина Ольга Владимировна**, e-mail: koudelina@yandex.ru.

Поступила 29.04.2024;
рецензия получена 20.05.2024;
принята к публикации 09.07.2024

Information on author contributions

Kudelina O.V. – research concept and design, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript.

Tsaizer D.V. – collection and processing of materials, interpretation of data, preparation of the text of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Olga V. Kudelina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Health Care and Public Health Department, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>.

E-mail: koudelina@yandex.ru.

Dmitrii V. Tsaizer, Graduate Student, Health Care and Public Health Department, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0005-0110-0948>.

E-mail: tsayzerdv@mail.ru.

 **Olga V. Kudelina**, e-mail: koudelina@yandex.ru.

Received 29.04.2024;
review received 20.05.2024;
accepted for publication 09.07.2024



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-181-187>
УДК 616.1-77:616.13-007.64:004.94

Численная модель опорного каркаса протеза клапана аорты

К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, П.С. Онищенко,
Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, А.Е. Костюнин,
М.А. Резвова, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ),
650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

Аннотация

Цель исследования: количественный анализ эффективности трех концептов опорных каркасов протеза клапана сердца с позиции их безопасности при наиболее критических нагрузках, проведенный в условиях численного моделирования.

Материал и методы. В работе использовали три компьютерных концепта стентоподобных опорных каркасов, созданных на основе анализа схожих баллонорасширяемых протезов. Моделирование выполнено в программе Abaqus/CAE, и включало анализ двух ключевых нагрузок, характерных для данного элемента: этапа сжатия и имплантации. В качестве модели материала использовали линейное описание кобальт-хрома, в качестве количественного критерия состоятельности концептов – напряжение по Мизесу и его качественное распределение на поверхности моделей в виде эпюр.

Результаты. Анализ показал, что в двух из трех предложенных моделей возникают напряжения, превышающие предел прочности (933 МПа), – 999,6 и 954,0 МПа на этапе сжатия, достигающие 1022,4 и 1044,7 МПа соответственно на этапе имплантации. Концепт 3 обладал значительно меньшими напряжениями в ходе сжатия, однако в рабочем состоянии показатели приближались к пороговым, достигая 924,2 МПа.

Заключение. Численное моделирование выявило неэффективность концептов 1 и 2 и направления для оптимизации концепта 3 – снижение амплитуд для формирования «запаса прочности» напряжения. Анализ подчеркнул важность численного моделирования в ранней оценке и оптимизации медицинских изделий.

Ключевые слова:	протезирование клапана аорты; численное моделирование; метод конечных элементов; стент; напряжение по Мизесу.
Финансирование:	результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утверждено распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).
Для цитирования:	Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Барбараш О.Л. Численная модель опорного каркаса протеза клапана аорты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):181–187 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-181-187 .

✉ Акентьева Татьяна Николаевна, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Numerical model of the aortic valve prosthetic frame

Kirill Yu. Klyshnikov, Evgeny A. Ovcharenko, Pavel S. Onishchenko,
Tatyana V. Glushkova, Tatyana N. Akentyeva, Alexander E. Kostyunin,
Maria A. Rezvova, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Academician Barbarash boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Aim: To perform a quantitative analysis of the effectiveness of three concepts of heart valve prosthesis support frames from the perspective of their safety under the most critical loads, conducted through numerical modeling.

Materials and Methods. The study utilized three computer-generated concepts of stent-like support frames, created based on the analysis of similar balloon-expandable prostheses. The modeling was conducted using Abaqus/CAE software and included the analysis of two key loads characteristic for this element: compression and implantation phases. A linear description of cobalt-chromium was used as the material model. The feasibility of the concepts was quantitatively assessed using von Mises stress and its qualitative distribution on the surface of the models as stress contours.

Results. The analysis revealed that two of the three proposed models experienced stresses exceeding the strength limit (933 MPa) – 999.6 and 954.0 MPa during the compression phase and reaching 1022.4 and 1044.7 MPa, respectively, during the implantation phase. Concept 3 had significantly lower stresses during loading; however, in the working state, the indicators approached the threshold, reaching 924.2 MPa.

Conclusion. Numerical modeling identified the inefficacy of concepts 1 and 2 and directions for optimizing concept 3 – reducing amplitudes to form a “strength reserve” for stress. The analysis emphasized the importance of numerical modeling in the early assessment and optimization of medical devices.

Keywords: transcatheter aortic valve replacement; numerical modeling; finite element method; stent; von Mises stress.

Funding: the study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-р on May 11, 2022.

For citation: Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash O.L. Numerical model of the aortic valve prosthetic frame. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):181–187. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-181-187>.

Введение

Транскатетерное протезирование клапана аорты является одним из ведущих современных методов интервенционной кардиологии, активно применяемым в лечении приобретенных пороков клапанов сердца [1]. Данная технология, отличаясь малой инвазивностью, значительно упрощает процедуру протезирования, уменьшает время пребывания пациента в стационаре и снижает риски, связанные с открытыми кардиохирургическими операциями [2, 3]. За последние годы количество транскатетерных процедур в России значительно увеличилось, особенно это было заметно в период с 2016 по 2021 г., когда число операций утроилось (от 511 до 1487 в год) [4]. Такой рост обусловлен разработкой новых моделей протезов, совершенствованием и оптимизацией существующих

устройств. Однако до сих пор большинство таких протезов являются импортными, поэтому сохраняющаяся высокая стоимость транскатетерных систем ограничивает их массовое применение. В данном контексте значимой становится задача импортозамещения в сфере медицинских технологий, направленная на создание отечественных аналогов транскатетерных протезов, соответствующих стандартам и нуждам здравоохранения страны [5].

В современном инжиниринге медицинских изделий высокого класса риска, в том числе имплантируемых, численное моделирование является ключевым этапом проектирования. Оно предоставляет возможность провести разносторонний анализ свойств новых моделей, доведя их до фактического прототипирования и производства [6]. Метод конечных элементов (МКЭ) как наиболее распространенный пример компьютерного моделирования, на-

шедший широчайшее применение в различных областях, включая инженерию и медицину, позволяет точно прогнозировать поведение протезов в условиях биологических тканей, учитывать их сложную геометрию, свойства материалов и граничные условия [7–11]. Благодаря этому МКЭ становится неотъемлемым инструментом в разработке и оптимизации медицинских изделий [12–14].

Исходя из указанных предпосылок – необходимости создания новых отечественных моделей транскатетерных протезов и доказанной эффективности МКЭ, настоящее исследование сфокусировано на компьютерном анализе первого, наиболее критичного компонента транскатетерного протеза – опорном каркасе. В работе представлены результаты оценки напряженно-деформированного состояния трех собственных 3D-концептов данных элементов. Все модели подвергали исследованию влияния основных нагрузок, возникающих в процессе имплантации, для оценки их эффективности и безопасности применения – при придании рабочей формы и кримпировании.

Материал и методы

Объект исследования

Основой исследования стали три трехмерные компьютерные модели стентоподобных опорных каркасов, которые были созданы на основе анализа литературных данных – конструктива схожих баллонорасширяемых протезов клапанов сердца. Все модели представляют собой ряды замкнутых ячеек, которые формируют две условные зоны протеза – область крепления в фиброзном кольце клапана аорты и область поддержания створчатого аппарата протеза. Данные зоны, исходя из описанных задач, различаются конструктивно (рис. 1). Так, выводная зона (верхняя), в которой расположены комиссуральные стойки створчатого аппарата, имеет более продолговатые ячейки с повторяющимися прорезями для крепления биологического материала. В приточной зоне (нижней) ячейки более «плотные», мелкие, за счет чего формируется большая радиальная сила и большая площадь контакта с окружающими биологическими тканями.

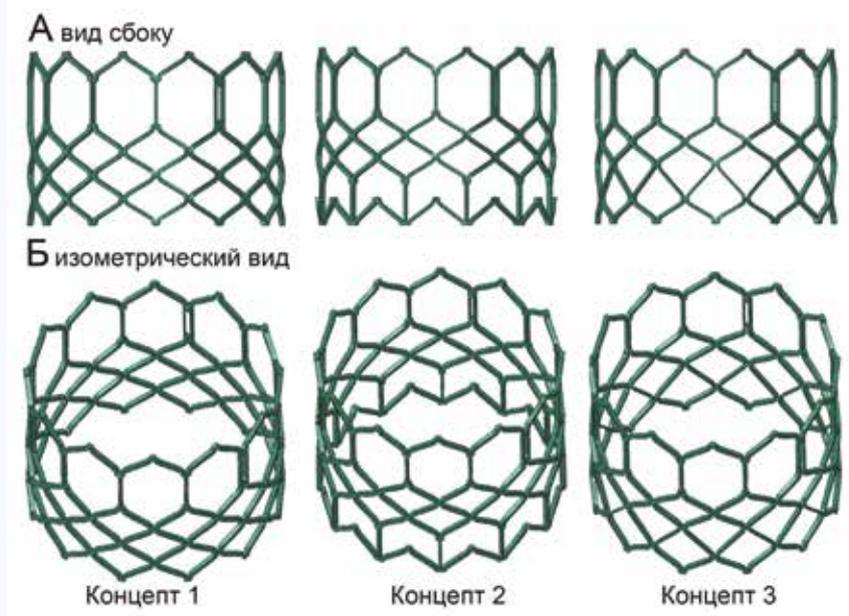


Рис. 1. Трехмерные модели концептов опорных каркасов протеза для исследования в численной постановке. Модели представлены в разных проекциях в итоговом (рабочем состоянии)

Fig. 1. Three-dimensional models of prosthetic support frame concepts for numerical study. The models are presented in different projections in the final (working) state

Для реализации численного исследования на основании всех моделей в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systemes, Франция) встроенными средствами строили сетку конечных элементов из 84–94 тыс. элементов типа C3D8 (139–154 тыс. узлов). При этом особый акцент был сделан на достаточную детализацию модели по толщине – все модели имели три слоя конечных элементов, чтобы обеспечить стабильность расчета при больших деформациях (рис. 2). В рамках моделирования исследовали поведение концептов в двух ключевых тестах-нагрузках, которым подвержен опорный каркас протеза:

1. Этап сжатия, т. е. трансформация каркасов от диаметра хранения 26 мм до имплантационного диаметра 6 мм.

2. Имплантация, т. е. придание рабочего диаметра 26 мм от имплантационного 6 мм.

При этом оба данных этапа реализуются последовательно, именно в описанном порядке. Важнейшим аспектом анализа подобных преобразований диаметров протеза является сохранение последовательности трансформации деформированного состояния и передача всего напряжения от первого шага до второго.

В качестве модели материала для описания свойств опорных каркасов использовали линейную модель для

сплава кобальт-хрома, согласно литературным данным ($E = 233$ ГПа, предел прочности 933 МПа) [15]. Учитывая ключевую роль пластической деформации при закреплении рабочего диаметра опорного каркаса, в модель ввели предел пластичности, равный 414 Мпа [15]. Таким

образом, материал реализует все элементы своего поведения – эластическую компоненту начального линейного участка нагружения и формирование необратимой (пластической) деформации после превышения напряжением границы в 414 МПа.

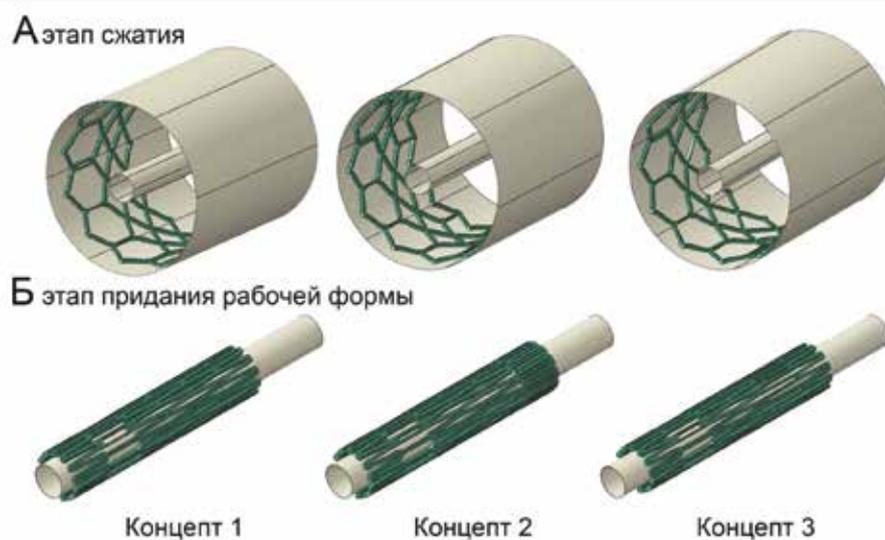


Рис. 2. Постановка численного моделирования для обоих этапов трансформации опорного каркаса: А – визуализация этапа сжатия устройства, Б – этапа придания конечной формы
Fig. 2. Numerical modeling for both stages of transformation of the supporting frame: А – visualization of the crimping of the device, Б – expansion

Исходя из задачи исследования, заключающейся в оценке эффективности и безопасности работы концептов опорных каркасов, в качестве основного количественного показателя для измерения было выбрано напряжение по Мизесу – интегральный критерий прочности, с помощью которого можно определить участки разрушения конструкции и возможность их оптимизации. Пороговым значением для критерия, выше которого происходит повреждение элементов каркаса, является предел прочности, равный для данного материала 933 МПа.

Результаты

Этап сжатия

При исследовании напряженно-деформированного состояния концептов в результате сжатия до предимплантационного диаметра показано, что геометрически все конструкции способны изменить свой диаметр до 6 мм. Однако с позиции напряжения по Мизесу концепты 1 и 2 продемонстрировали критические значения, превышающие порок предела прочности (933 МПа) – 999,6 и 954,0 МПа. Таким образом, стоит ожидать разрушения образцов в некоторых участках (рис. 3, укрупненные виды). При этом концепт 3 обладает значительно меньшими амплитудами напряжения – 865,2 МПа, значения которых меньше пороговых. Соответственно, стоит ожидать, что с позиции прочностного анализа при таком сжатии данный концепт является более перспективным для прикладной задачи. Предположительно, данное отличие обусловлено особенностью центральной зоны каркаса.

Отмечено, что для концептов 1 и 2 максимумы напряжения по Мизесу зафиксированы именно в центральной области (см. рис. 3), наиболее «плотно» заполненной материалом. Ячейки в данной зоне мелкие, в результате сжатия они выражено деформируются. В концепте 3 существует «удлиненный» ряд, который изменяет свою форму слабее, поэтому и напряжение по Мизесу растет не так значительно.

Придание рабочей формы

Численное моделирование придания рабочей формы в целом продемонстрировало схожие результаты – для концептов 1 и 2 рост напряжения в закритическую область продолжился, достигая 1022,4 и 1044,7 МПа соответственно. Данное поведение вполне ожидаемо, т. к. напряжение, накопленное на первом этапе (сжатие), дополняется новой нагрузкой – расширением стента и повышением амплитуды показателя (рис. 4). Особенно это характерно для областей на стыке ячеек – там, где происходит основной изгиб как при сжатии, так и при расширении конструкции. Данный рост (для максимума) составил 22,8 и 90,7 МПа.

Для концепта 3 подобный эффект также характерен; однако за счет того, что на первом этапе он накопил только 865,2 МПа, дополнительный рост напряжения, составивший 59,0 МПа, не позволил превысить порог прочности даже после этого этапа. Тем не менее итоговая амплитуда достигла 924,2 МПа, чрезвычайно приближаясь к пределу прочности, что свидетельствует о необходимости оптимизации узлов с высокими напряжениями.

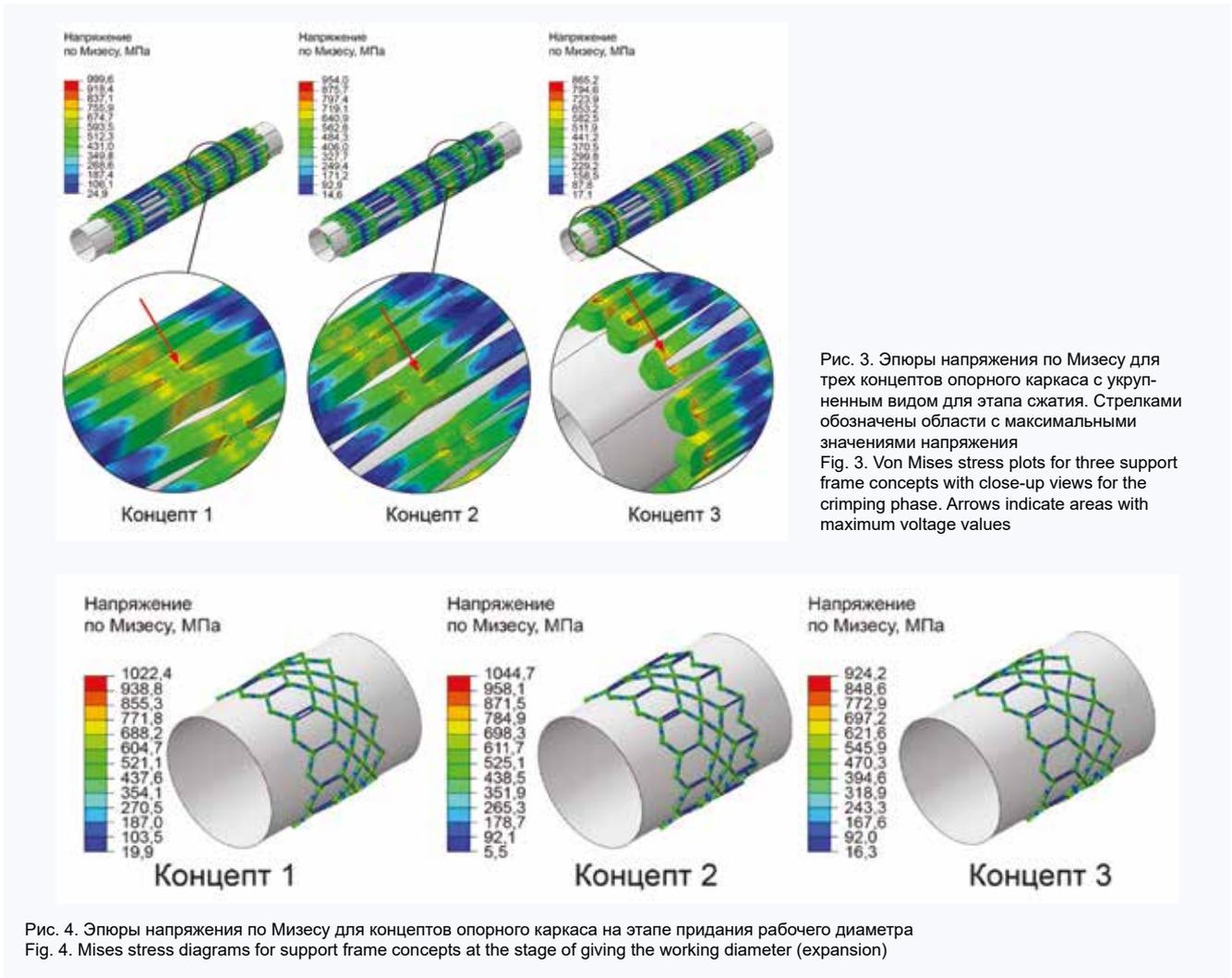


Рис. 3. Эпюры напряжения по Мизесу для трех концептов опорного каркаса с укрупненным видом для этапа сжатия. Стрелками обозначены области с максимальными значениями напряжения
 Fig. 3. Von Mises stress plots for three support frame concepts with close-up views for the crimping phase. Arrows indicate areas with maximum voltage values

Рис. 4. Эпюры напряжения по Мизесу для концептов опорного каркаса на этапе придания рабочего диаметра
 Fig. 4. Mises stress diagrams for support frame concepts at the stage of giving the working diameter (expansion)

Обсуждение

Численное моделирование как инструмент разработки изделий широко зарекомендовал себя в медицинском инжиниринге в качестве эффективного и быстрого способа оценки ранних концептов устройства, выбраковки или оптимизации его геометрии. С ростом вычислительных мощностей становится возможным проводить точные достоверные расчеты сложных эффектов и стадий трансформации состояния компонентов или всего изделия целиком, которые происходят на ключевых этапах его функционирования [6]. При этом подобный анализ обладает ключевым преимуществом, недоступным для натурных методов, – возможностью количественно оценить внутренние силы, возникающие в материале, и сравнить их с пороговыми значениями [7–11]. Прежде всего, речь идет о напряженно-деформированном состоянии и критериях прочности.

Настоящее исследование является наглядным примером такого комплексного количественного анализа с оценкой проблемных узлов, рисков безопасности и определением потенциала оптимизации для ключевого компонента медицинского изделия – каркаса транскатетерного протеза клапана аорты. Благодаря такой оценке уже на ранних этапах разработки возможно отказаться или

существенно модифицировать концепты, чтобы избежать неудачи на этапе натурального прототипирования образцов [16, 17]. По нашим данным, два из трех представленных вариантов опорных каркасов разрушатся в ходе эксплуатации, а, значит, могут быть исключены из дальнейших работ. Представленный численный анализ значительно быстрее выбраковывает концепты, чем традиционный подход «прототип – тестирование – оптимизация»; он позволяет сократить сроки и стоимость разработки, повысить вероятность успешного ее осуществления и внедрения в производство.

Исходя из вышеуказанных преимуществ, ряд коллективов исследователей-разработчиков активно применяют численное моделирование для схожих устройств – баллонорасширяемых TAVR. В схожей работе M. Bianchi и соавт. (2016) описывают анализ напряженно-деформированного состояния транскатетерного протеза Sapien (Edwards Lifesciences, США) [18]. Несмотря на то, что ими были получены более низкие амплитуды напряжения по Мизесу, чем в нашем исследовании (максимум составил 668 Мпа), в целом картина распределения и характер поведения наших концептов полностью согласуется с представленной работой. Подобное различие может быть обусловлено собственной моделью материала – нержавеющей сталью [19]. Кроме того, некоторые настройки,

выбранная погрешность точности моделирования – все это может оказывать умеренное влияние на количественные показатели исследования.

Анализируя результаты настоящего исследования, стоит отметить, что концепты 1 и 2 представляются перспективными с позиции прикладной разработки. Напряжение по Мизесу, значительно превышающее порог разрушения, предположительно, не может быть существенно скорректировано за счет оптимизации геометрии. Усилия по снижению данного показателя целесообразно направить на более состоятельный концепт 3, для которого амплитуды максимума напряжения значительно ниже, однако близки к пределу прочности. Выявленные критические области, представленные на эпюрах напряжения, требуют изменения геометрии для создания более безопасного, надежного опорного каркаса. После этого возможен переход к серии прототипов и к натурным испытаниям.

Заключение

Серия численных экспериментов демонстрирует валидность примененного метода – напряженно-деформированное состояние клинических моделей протезов находится в пределах допустимых значений. Их опорные каркасы способны изменять свой диаметр без разрушения и значимых дефектов от 26 до 6 мм и обратно. Показана частичная состоятельность собственного экспериментального концепта баллонорасширяемого опорного каркаса с позиции прочностного анализа. Однако данная модель требует оптимизации геометрии приточной зоны – для уменьшения максимальной амплитуды напряжения по Мизесу ниже предела прочности материала. Продемонстрированная серия численных экспериментов может быть использована в качестве ценного инструмента для исследования и оптимизации стентоподобных конструкций на ранних этапах проектирования, в т. ч. и для выбора перспективных инженерных решений.

Литература / References

- Salaun E., Pibarot P., Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement: Procedure and outcomes. *Cardiology Clinics*. 2020;38(1):115–128. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.09.007.
- Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирняк О.А. и др. Транскатетерная имплантация аортального клапана и открытая хирургия аортального порока: сравнительная оценка результатов. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;(4):4–18. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kochergin N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A. et al. Transcatheter aortic valve implantation and open aortic surgery: comparative assessment of results. *Eurasian heart journal*. 2018;(4):4–18. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2018-4-4-18.
- Malik A.H., Zaid S., Ahmad H., Goldberg J., Dutta T., Undemir C., Cohen M., Aronow W.S., Lansman S.L. A meta-analysis of 1-year outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with severe aortic stenosis. *J. Geriatr. Cardiol*. 2020;17(1):43–50. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.005.
- Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2022;9S:1–254. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation – 2021. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2022;9S:1–254. (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2022-9S.
- Попова И.Н., Сергеева Т.Л. Импортзамещение в современной России: проблемы и перспективы. *Beneficium*. 2022;2(43):73–84. Popova I.N., Sergeeva T.L. Import substitution in modern Russia: problems and prospects. *Beneficium*. 2022;2(43):73–84. (In Russ.). DOI: 10.34680/BENEFICIUM.2022;2(43):73-84.
- Prendergast P.J., Lally C., Lennon A.B. Finite element modelling of medical devices. *Medical Engineering & Physics*. 2009;31(4):419. DOI: 10.1016/j.medengphy.2009.03.002.
- Schultz C., Rodriguez-Olivares R., Bosmans J., Lefèvre T., De Santis G., Bruining N. et al. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. *EuroIntervention*. 2016;11(9):1044–1052. DOI: 10.4244/EIJV11I9A212.
- Rocatello G., El Faquir N., De Santis G., Iannaccone F., Bosmans J., De Backer O. et al. Patient-specific computer simulation to elucidate the role of contact pressure in the development of new conduction abnormalities after catheter-based implantation of a self-expanding aortic valve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018;11(2):e005344. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344.
- Gunning P.S., Vaughan T.J., McNamara L.M. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. *Ann. Biomed. Eng.* 2014;42(9):1989–2001. DOI: 10.1007/s10439-014-1051-3.
- Russ C., Hopf R., Hirsch S., Sundermann S., Falk V., Szekely G. et al. Simulation of transcatheter aortic valve implantation under consideration of leaflet calcification. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013;2013:711–714. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609599.
- Bailey J., Curzen N., Bressloff N.W. Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2016;19(7):733–744. DOI: 10.1080/10255842.2015.1058928.
- Marrey R., Baillargeon B., Dreher M.L., Weaver J.D., Nagaraja S., Rebelo N. et al. Validating fatigue safety factor calculation methods for cardiovascular stents. *J. Biomech. Eng.* 2018;140(6):061001. DOI: 10.1115/1.4039173.
- Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Med. Eng. Phys.* 2013;35(1):125–130. DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.04.009.
- Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Барбараш Л.С. Физико-механические характеристики биоматериалов-локутков для задач численного моделирования. *Журнал технической физики*. 2022;9(12):1959–1966. Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Barbarash L.S. Physico-mechanical characteristics of biomaterial flaps for numerical modeling problems. *Zhurnal tekhnicheskoi fiziki*. 2022;9(12):1959–1966. (In Russ.). DOI: 10.21883/JTF.2022.12.53763.174-22.
- Nappi F., Mazzocchi L., Spadaccio C., Attias D., Timofeva I., Macron L. et al. CoreValve vs. Sapien 3 Transcatheter aortic valve replacement: A finite element analysis study. *Bioengineering*. 2021;8(5):52. DOI: 10.3390/bioengineering8050052.
- Cicciù M. Bioengineering methods of analysis and medical devices: A current trends and state of the art. *Materials*. 2020;13(3):797. DOI: 10.3390/ma13030797.
- Driscoll M. The impact of the finite element method on medical device design. *J. Med. Bio. Eng.* 2019;39(2):171–172. DOI: 10.1007/s40846-018-0428-4.
- Sturla F., Ronzoni M., Vitali M., Dimasi A., Vismara R., Preston-Maher G. et al. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. *J. Biomech.* 2016;49(12):2520–2530. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.03.036.
- Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M.J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Med. Eng. Phys.* 2013;35(1):125–130. DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.04.009.

Информация о вкладе авторов

Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Костюнин А.Е., Резвова М.А. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание.

Овчаренко Е.А. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Онищенко П.С. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, полная ответственность за содержание.

Барбараш О.Л. – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Клышников Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, заведующий лабораторией, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Костюнин Александр Евгеньевич, канд. биол. наук, научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Резвова Мария Александровна, младший научный сотрудник, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4405-8904>.

e-mail: rezma@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, директор НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Акентьева Татьяна Николаевна**, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Поступила 08.02.2024;
рецензия получена 25.03.2024;
принята к публикации 18.04.2024.

Information on author contributions

Klyshnikov K.Yu., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kostyunin A.E., Rezvova M.A. – data obtaining and interpreting, article writing and editing.

Ovcharenko E.A. – data obtaining and interpreting, article writing and editing, final approval of the article text.

Onishchenko P.S. – data obtaining and interpreting, article writing.

Barbarash O.L. – data interpreting, article editing, final approval of the article text.

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

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

Information about the authors

Kirill Yu. Klyshnikov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Evgeny A. Ovcharenko, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Pavel S. Onishchenko, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Tatyana V. Glushkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Tatyana N. Akentyeva, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Alexander E. Kostyunin, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Maria A. Rezvova, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4405-8904>.

E-mail: rezma@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Tatyana N. Akentyeva**, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Received 08.02.2024;
review received 25.03.2024;
accepted for publication 18.04.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198>
УДК 616-073.7:004.8:004.658

Объем выборки для оценки диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике

Т.М. Бобровская¹, Ю.А. Васильев^{1, 2}, Н.Ю. Никитин¹,
А.В. Владзимирский^{1, 3}, О.В. Омелянская¹, С.Ф. Четвериков¹,
К.М. Арзамасов^{1, 4}

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (НПКЦ ДиТ ДЗМ),
127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России),
105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴ МИРЭА – Российский технологический университет (РТУ МИРЭА),
119454, Российская Федерация, Москва, проспект Вернадского, 78

Аннотация

Введение. Проблема обоснования объема выборки является актуальной для различных научных и практических задач. Однако при всем многообразии существующих на сегодня методов вопрос определения минимального количества исследований для валидации программного обеспечения (ПО) на основе технологий искусственного интеллекта (ТИИ) остается открытым.

Цель: определить минимальное количество исследований, необходимых для проведения валидации ПО на основе ТИИ, для решения задач лучевой диагностики с учетом баланса классов «норма» / «патология».

Материал и методы. Анализировались результаты работы ПО на основе ТИИ на наборе данных из 123 301 уникального анонимизированного маммографического исследования. Оценивались выставленные значения по шкале Bi-RADS: 0 – в случае диагностирования врачом 1-го или 2-го класса Bi-RADS («норма») и 1 – в случае классов Bi-RADS 3, 4, 5 («патология»). Изначально баланс классов в исследовании составлял 89,3% («норма») / 10,7% («патология»). Из общего набора данных случайным образом формировалась выборка заданного объема и баланса классов «норма» / «патология», рассчитывалась площадь под кривой операционной характеристики приемника (AUC ROC). Для статистического обоснования описанные действия повторялись 10 000 раз для всех исследуемых объемов и балансов классов. В результате применения данного алгоритма были получены зависимости средних значений AUC ROC от количества исследований для пяти балансов классов (доля «патологии»: 10, 20, 30, 40 и 50%). Далее был проведен анализ законов распределения и поведения AUC ROC в зависимости от количества исследований.

Результаты. Максимальное значение коэффициента вариации значений AUC ROC для 10% доли «патологии» достигается при количестве исследований, равном 190; для 20% – 80 исследований; для 30% – 120 исследований, для 40% – 110 исследований, а для 50% – 70 исследований.

Заключение. При тестировании ПО на основе ТИИ, а также систем поддержки принятия врачебных решений необходимо учитывать, что количество исследований, отражающих наибольшую неоднородность значений AUC ROC (наибольшее отклонение от среднего значения), различно для разных балансов классов. Баланс классов задается, исходя из возможностей исследователя, а минимальный объем – 190 при доле «патологии» 10%, 80 – при 20%, 120 – при 30%, 110 – при 40%, 70 – при 50%.

Бобровская Татьяна Михайловна, e-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru.

Ключевые слова:	искусственный интеллект; размер выборки; ROC-кривая; статистические методы; валидация; лучевая диагностика.
Финансирование:	данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИОКР «Разработка платформы повышения качества ИИ-Сервисов для медицинской диагностики» (№ ЕГИСУ: 123031400006-0) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.
Ресурсное обеспечение:	все расчеты выполнялись на персональных компьютерах 64-разрядной архитектуры с операционными системами Windows 10 с использованием оперативной памяти не менее 16 Гб, объемом жесткого диска не менее 500 Гб.
Соответствие принципам этики:	работа проведена на базе одобренного Комитетом по этике и зарегистрированного в ClinicalTrials исследования (NCT04489992).
Для цитирования:	Бобровская Т.М., Васильев Ю.А., Никитин Н.Ю., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М. Объем выборки для оценки диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):188–198. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198 .

Sample size for assessing a diagnostic accuracy of AI-based software in radiology

Tatiana M. Bobrovskaya¹, Yuriy A. Vasilev^{1, 2}, Nikita Yu. Nikitin¹,
Anton V. Vladzimirskyy^{1, 3}, Olga V. Omelyanskaya¹, Sergey F. Chetverikov¹,
Kirill M. Arzamasov^{1, 4}

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department (Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine),
24, Petrovka str., bld. 1, Moscow, 127051, Russian Federation

² Pirogov National Medical and Surgical Center,
70, Nizhnaya Pervomajskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

³ L.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
8, Trubeckaya str., bld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation,
78, Vernadskogo prospekt, Moscow, 119454, Russian Federation

Abstract

Introduction. Determining the minimum sample size for solving various tasks is an extremely important and at the same time unexplored problem. There are many methods, but most of them are not applicable for AI-based software validation.

Aim: To consider a methodology for determining a balance of classes “norm”/ “abnormality” and propose a statistical approach to determine the data amount necessary for testing AI-based software (validation).

Material and Methods. The results of AI-based software were analyzed using dataset of mammograms. Mammograms were classified by the presence of breast cancer (“abnormality”) and the absence of breast cancer (“norm”). The general set contains 123,301 unique studies. The original balance of classes in the study was “norm” 89.3%/“abnormality” 10.7%. As the results of AI-based software (ML-algorithm), a probability of the presence of pathology in the entire study was taken. The following values were used as empirical data (GT): 0 – in case of Bi-RADS classes 1 or 2 diagnosed by a doctor, and 1 – in case of Bi-RADS classes 3, 4, 5. Each data sample is transferred to AI-based software for processing. Quality metrics are calculated based on its results: AUC ROC. All the described actions were repeated 10,000 times for all the studied balances of “norm”/“abnormality”. Based on the results of AUC ROC calculations, mean values were calculated for different random data series with the same balances. Mean AUC ROC values were subjected to analysis.

Results. A maximum value of the coefficient of variation of AUC ROC values for 10% “abnormality” share is achieved at the number of studies equal to 190; for the 20% share, it is 80 studies; for the 30% share – 120 studies, for the 40% share – 110 studies, and for the 50% share – 70 studies.

Conclusion. Summarizing the conducted study results, it can be concluded that when testing AI-based software, it is necessary to consider that the number of studies reflecting the greatest heterogeneity of AUC ROC values (the largest deviation from the mean value) is different for various class balances. If the purpose of validation is to establish the worst-case behavior of AUC ROC values, then for the studied AI-based software, the “abnormality” share should be 10%, and the number of studies 190. If the validation is carried out under conditions of a limited amount of data, then the “abnormality” share should be 50% and the number of studies equal to 70.

Keywords:	artificial intelligence; statistical methods; sampling; validation; radiology.
Funding:	this paper was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Development of a platform for improving the quality of AI services for clinical diagnostics” (USIS No.: 123031400006-0) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 “On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025” issued by the Moscow Health Care Department.
Resource support:	all calculations were performed on personal computers of 64-bit architecture with Windows 10 operating systems using RAM of at least 16 GB, and a hard disk of at least 500 GB.
Compliance with ethical standards:	the work was carried out on the basis of a study approved by the Ethics Committee and registered with Clinical Trials (NCT04489992).
For citation:	Bobrovskaya T.M., Vasilev Yu.A., Nikitin N.Yu., Vladzimirskyy A.V., Omelyanskaya O.V., Chetverikov S.F., Arzamasov K.M. Sample Size for Assessing a Diagnostic Accuracy of AI-based Software in Radiology. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):188–198. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198 .

Введение

Технологии компьютерного зрения и искусственного интеллекта начинают формировать систему поддержки принятия врачебных решений при выявлении патологий у пациентов. В работе большинства алгоритмов компьютерного зрения принято выделять несколько этапов, в частности, предобработку изображения, распознавание (классификацию обнаруженного объекта по различным категориям) и принятие системой решения о наличии интересующего объекта на изображении [1].

Применение программного обеспечения (ПО) на основе технологий искусственного интеллекта (ТИИ) автоматизирует процесс классификации изображений, снижая влияние человеческого фактора на процесс обнаружения объектов (например, «патологий» на медицинских изображениях). Успешное применение ПО на основе ТИИ в приложениях компьютерного зрения было продемонстрировано во многих работах [2, 3]. В частности в [4] было рассмотрено применение нескольких топологий нейронных сетей для классификации рентгенологических снимков по группам «норма» / «патология». Одновременно с этим мы можем наблюдать стремительный рост числа ПО на основе ТИИ, зарегистрированных как медицинское изделие [5].

Одним из крупнейших проектов является Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы (далее Эксперимент) [6]. Реализация такого масштабного проекта позволила разработать методологию оценки ПО на основе ТИИ с целью так называемой внешней валидации. Внешняя валидация – это оценка качества работы ПО на основе ТИИ на наборе данных, который не использовался при разработке [7]. Внешняя валидация проводится незаин-

тересованной стороной на независимом наборе данных, что необходимо для объективной оценки обобщаемости и воспроизводимости результатов работы ПО на основе ТИИ [7].

Качество классификации исследований с помощью ПО на основе ТИИ зависит не только от особенностей алгоритмов ИИ, но также от качества и количества данных, на которых проходило обучение [4]. Качество данных определяется наличием технологических дефектов исследования, затрудняющих диагностику [8], а также непосредственно процессом создания наборов данных, включая стратегию разметки, верификации, структуризации данных, квалификации разметчиков и организации процесса создания набора данных в целом [9, 10]. Вопрос количества данных для обучения регулярно освещается в публикациях, однако зачастую указывается количество исследований, но не дается его обоснование [2]. Количество колеблется от нескольких тысяч до полутора миллионов исследований [11]. Такой разброс во многом обусловлен сложностью и стоимостью создания качественного набора данных, включая этические и законодательные аспекты [9, 10]. Еще более остро стоит вопрос количества данных для валидации ПО на основе ТИИ. В работе F. Nagel [12] авторы предложили использовать 100–200 исследований для валидации прогностической регрессионной модели. В более поздних работах [11, 13] также были указаны альтернативные варианты оценки диагностической точности, основанные преимущественно на достижении заданной мощности, в том числе экспериментальные исследования на выборках, значительно превышающих 100 и 200 исследований (более 10 000 исследований) [11]. Однако такой подход не всегда может быть реализован в клинической практике.

В работе [14] авторы предлагают различные способы расчета размера выборки, исходя из показателей калибровочных кривых, площади под ROC-кривой, чистой вы-

годы и достижения заданного доверительного интервала. В этой же работе отмечается важность баланса классов в выборке, однако методики определения предложено не было.

Цель: представить новую методику определения количества исследований, необходимых и достаточных для проведения валидации ПО на основе ТИИ с учетом баланса классов «норма» / «патология».

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное обсервационное когортное исследование на базе одобренного Комитетом по этике и зарегистрированного в исследовании ClinicalTrials (NCT04489992).

Набор данных содержит 123 301 уникальное маммографическое исследование, полученное за период с 1 сентября 2021 по 27 декабря 2021 г. из ЕРИС ЕМИ-АС (Единый Радиологический Информационный Сервис Единой Медицинской Информационно-Аналитической Системы). Критериями включения были наличие ответа от заданного ПО на основе ТИИ, а также описания заключения от врача-рентгенолога. Критерием исключения являлось отсутствие классификации по Bi-RADS в тексте заключения. Перед использованием данные были предварительно обработаны с целью удаления личной информации пациентов (анонимизация).

Маммографические исследования классифицировались по наличию («патология») и отсутствию («норма») рака молочной железы. Верификация проводилась по текстовым протоколам заключений врачей-рентгенологов с помощью алгоритма естественной обработки языка

(MedLabel¹). Анализировались выставленные значения по шкале Bi-RADS: 0 – в случае диагностирования врачом 1-го или 2-го класса Bi-RADS («норма») и 1 – в случае классов Bi-RADS 3, 4, 5 («патология») [15]. Изначально баланс классов в исследовании составлял «норма» – 89,3% / «патология» – 10,7%.

Производилась оценка результатов работы ПО на основе ТИИ, в качестве которого выступал один из сервисов искусственного интеллекта по направлению «маммография», участвующий в Эксперименте [16]. Валидация проходила в несколько этапов. На первом этапе данные были разделены на две группы – «норма» и «патология». Из разделенных данных случайным образом формировались выборки с балансом классов «норма» / «патология», содержащие «патологию» в количестве 50, 40, 30, 20 и 10%. Минимальная выборка, сформированная случайным образом, содержала 30 исследований, далее размер выборки увеличивался с шагом 10 с учетом сохранения доли «патологии». Максимальный объем изучаемой выборки составил 26 386 (количество исследований с патологией, умноженное на 2) исследований и обусловлен ограничением вычислительных мощностей.

Для каждого баланса классов и объема случайным образом формировались подвыборки 10 000 раз с возвращением (так называемый бутстреппинг), для них рассчитывались значения AUC ROC (площадь под кривой операционной характеристики приемника). По результатам работы ПО на основе ТИИ были определены средние значения AUC ROC для различных случайных наборов исследований с одинаковым балансом классов. На рисунке 1 представлена блок-схема описанного алгоритма.

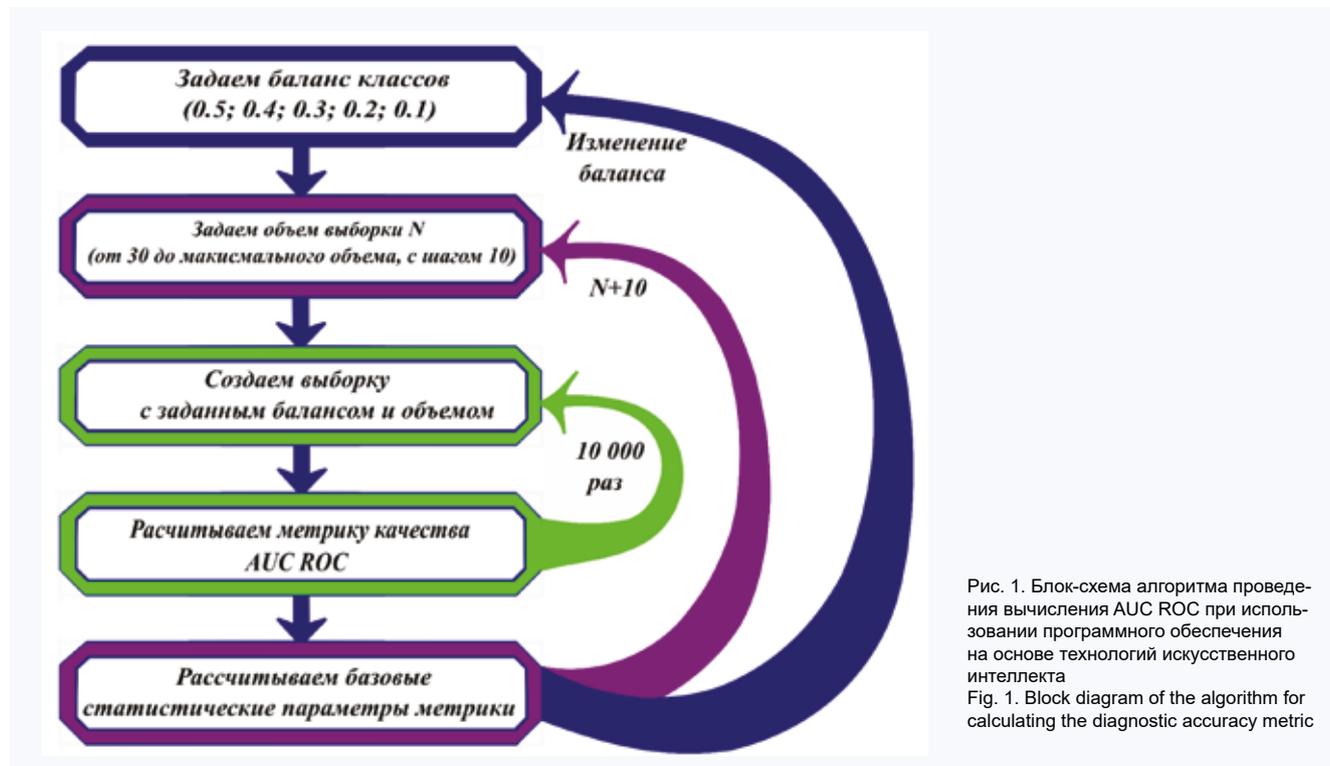


Рис. 1. Блок-схема алгоритма проведения вычисления AUC ROC при использовании программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта

Fig. 1. Block diagram of the algorithm for calculating the diagnostic accuracy metric

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020664321 Российская Федерация. MedLabel – автоматизированный анализ медицинских протоколов: № 2020663035: заявл. 27.10.2020; опубл. 11.11.2020 / С.П. Морозов [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»).

Средние значения AUC ROC были подвергнуты трем типам анализа:

1. Фурье-анализ значений AUC ROC в зависимости от количества данных.

2. Анализ наиболее близкого теоретического распределения значений AUC ROC посредством применения информационных критериев Акаике и Байеса.

3. Анализ коэффициента вариации в зависимости от количества исследований для установленного наиболее близкого типа распределения AUC ROC.

Анализ наиболее близкого распределения полученных средних значений AUC ROC проводился для 10 различных распределений:

1. Нормального (Гауссово).
2. Логарифмически нормального.
3. Экспоненциального.
4. Пуассона.
5. Коши.
6. Гамма.
7. Логистического.

8. Биноминального.

9. Геометрического.

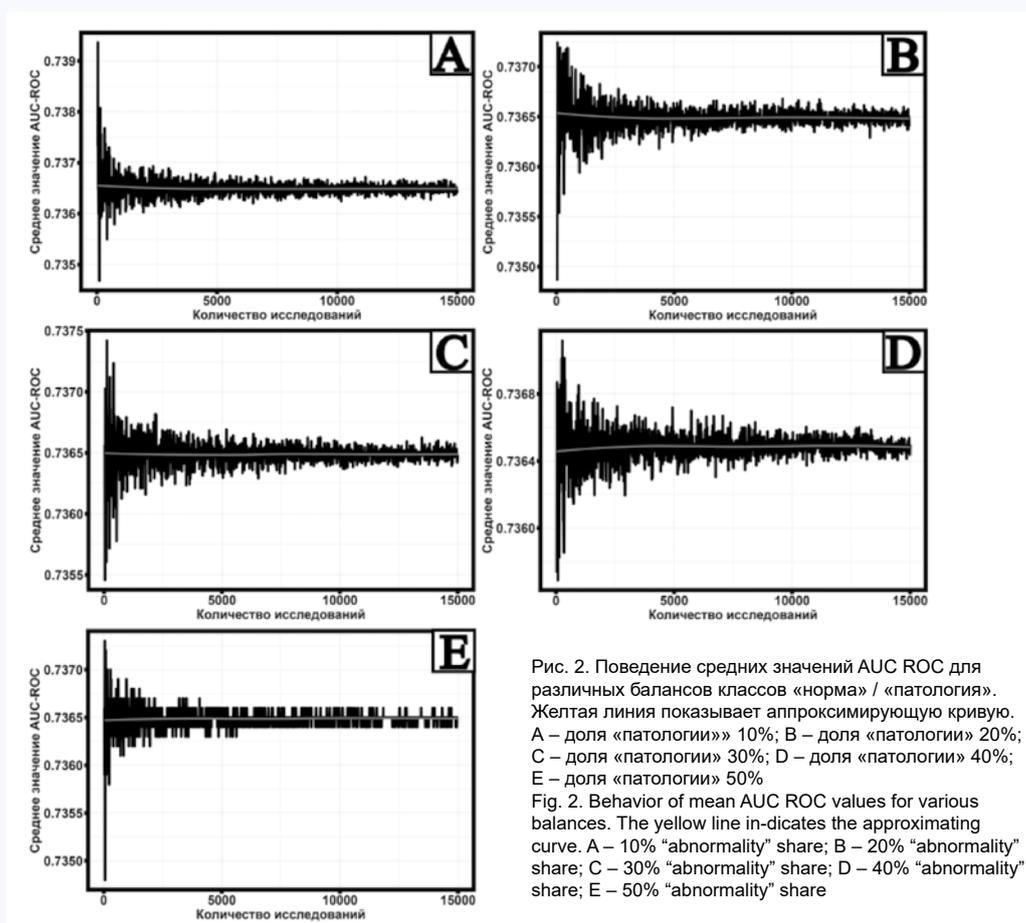
10. Вейбулла.

Параметры каждого из распределений вычислялись методом максимального правдоподобия. Совокупность описанных выше методов составляет методику определения необходимого и достаточного количества исследований для проведения валидации ПО на основе ТИИ с использованием критерия диагностической точности AUC ROC.

Весь расчет показателей AUC ROC ПО на основе ТИИ и формирование подвыборок из генеральной совокупности осуществлялся на языке Python, версия 3.6. Фурье-анализ и определение наиболее близких типов распределений проводились на программном обеспечении, реализованном на языке R.

Результаты и обсуждение

На рисунке 2 представлены результаты расчета AUC ROC для ПО на основе ТИИ.



Предварительный анализ поведения значений AUC ROC показывает наличие периодической зависимости от количества исследований. Для балансов «норма» / «патология» с долей «патологии» 10, 20% (см. рис. 2а и 2b) наблюдается нисходящий тренд от 30 до 5 000 исследо-

ваний (желтая линия) и восходящий тренд зависимости значений AUC ROC от количества исследований для баланса с долей «патологии» 40% (см. рис. 2d). Далее эта тенденция меняется на линейную. Полностью линейный тренд зависимости AUC ROC от количества исследова-

ний наблюдается для балансов с долей «патологии» 30 и 50% (см. рис. 2с и 2е). Представленная зависимость имеет явно выраженный колебательный характер и непрерывна на участке от 0 до N количества исследований. Учитывая выявленный характер зависимости площади под кривой операционной характеристики приемника, можно представить зависимость AUC от количества исследований как

$$\overline{AUC} = F(n) \quad (1)$$

где $F(n)$ – некоторая периодическая функция, зависящая от количества исследований.

Если функция $F(n)$ непрерывна и интегрируема во всем диапазоне изменения числа исследований, то можно определить спектральную плотность как

$$\widehat{F}(n) = \sum_{j=1}^N F_j(n) * \exp(-2\pi i(\gamma, n_j)) \quad (2)$$

где $F(n)$ – функция уравнения (1); n – количество образцов; N – общее количество исследований; γ – аргумент спектральной функции:

$$\gamma = Re(\widehat{F}(n)) / Im(\widehat{F}(n)) \quad (3)$$

где $Re(F(n))$ – вещественная часть спектральной функции; $Im(F(n))$ – мнимая часть спектральной функции.

Учитывая результаты, представленные на рисунке 2, и уравнения (2) и (3), был проведен Фурье-анализ средних значений AUC ROC для выявления особенностей в поведении. Результаты вычисления аргумента (3) спектральной функции (2) в зависимости от количества испытаний, полученные с помощью Фурье-анализа, представлены на рисунке 3.

На рисунке 3 для всех балансов можно выделить два основных паттерна поведения главных максимумов и минимумов аргумента спектральной функции AUC ROC. Исключение составляет поведение максимума аргумента спектральной функции AUC ROC баланса классов «норма» / «патология» с долей «патологии» 10%. Значения основных максимумов и минимумов аргумента спектральной функции AUC ROC были подвергнуты дальнейшему анализу на наличие симметрии [17] вида:

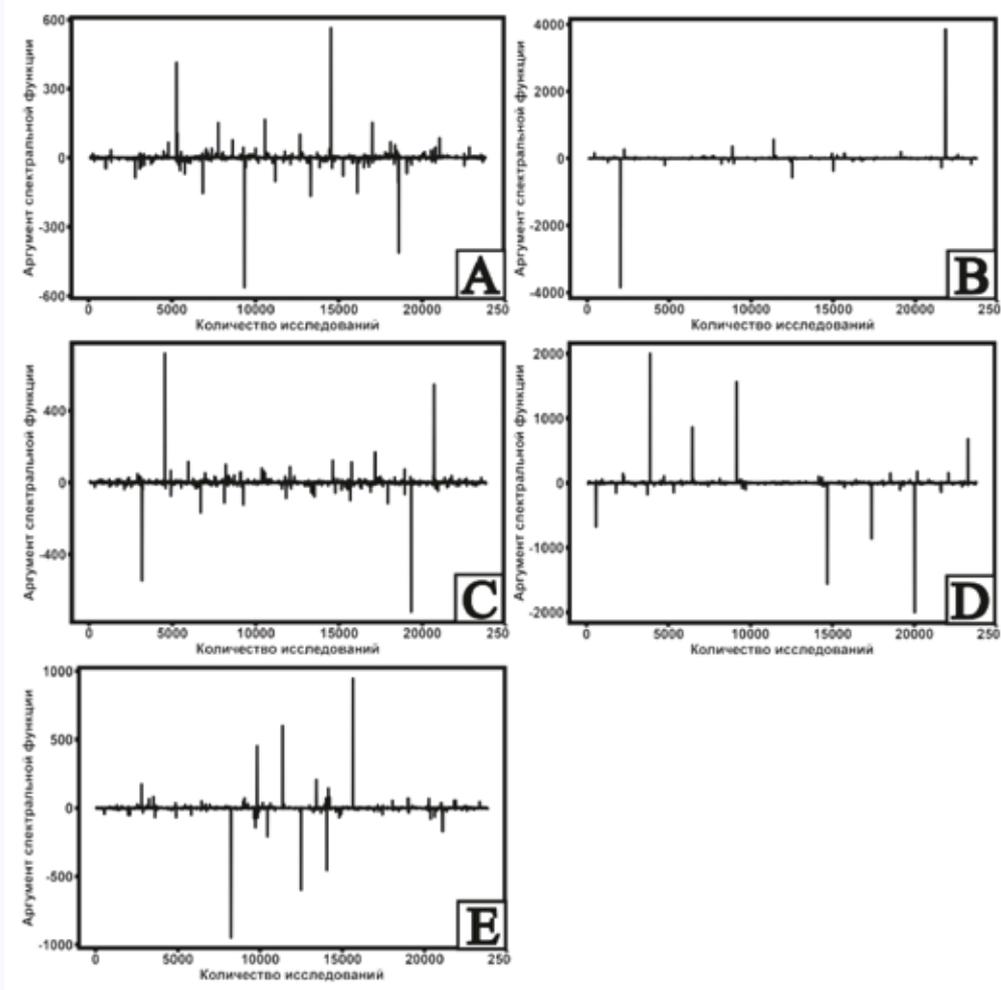


Рис. 3. Зависимость аргумента спектральной функции AUC ROC от количества исследований для разных балансов классов. А – доля «патологии» 10%; В – доля «патологии» 20%; С – доля «патологии» 30%; D – доля «патологии» 40%; E – доля «патологии» 50%

Fig. 3. Dependence of the argument of Fourier spectral function of the AUC ROC on the number of studies in the sample. A – 10% “abnormality” share; B – “20% “abnormality” share; C – 30% “abnormality” share; D – 40% “abnormality” share; E – 50% “abnormality” share

$$\gamma(n) + \gamma(n_T - n) = 0 \quad (4)$$

где n_T – точка симметрии аргумента спектральной функции.

На рисунке 4 показана зависимость количества образцов, соответствующих главным максимумам и минимумам аргумента спектральной функции AUC ROC, от доли «патологии» в балансе классов «норма» / «патология».

Синяя линия на рисунке 4 обозначает середину интервала между первыми максимумами и минимумами аргумента спектральных функций AUC ROC. Для всех рассматриваемых долей «патологии» в балансе классов «норма» / «патология» середина интервала соответствует значению 11 940 исследований. Полученное значение является точкой перехода n_T .

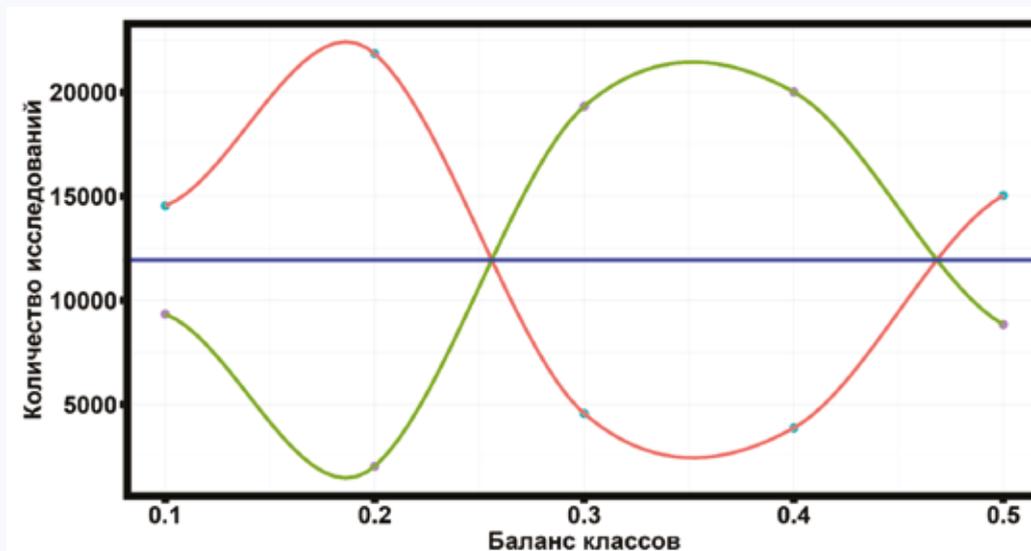


Рис. 4. Зависимость количества исследований, соответствующих главным максимумам и минимумам аргумента спектральной функции AUC ROC, от доли «патологии» в балансе классов «норма» / «патология». Голубые точки с красной линией описывают количество исследований, соответствующих главным максимумам аргумента Фурье образа в зависимости от баланса классов. Фиолетовые точки с салатовой кривой описывают зависимость количества исследований, соответствующих главным минимумам аргумента Фурье образа в зависимости от баланса классов
Fig. 4. Dependence of the number of studies corresponding to the main maxima and minima of the argument of AUC ROC spectral function on the “abnormality” share in the balance of “norm” / “abnormality” classes. Blue dots with red line describe the number of studies corresponding to the main maxima of the Fourier image argument as a function of class balance. Purple dots with a salad curve describe the dependence of the number of studies corresponding to the main minima of the Fourier image argument depending on the balance of classes

Чтобы найти максимальное отклонение от линии тренда (см. рис. 2) среднего показателя точности диагностики слева и справа от точки перехода (11 940 исследований), определяем ближайший тип простого распределения по минимуму критериев Акаике и Байеса. В таблице представлены результаты сравнения распределения значений AUC ROC слева и справа от точки перехода для десяти различных распределений.

Таблица. Типы распределений до и после точки перехода n_T (11 940 исследований)

Table. Types of distributions up to and after transition point n_T (11,940 studies)

№	Доля «патологии» в балансе «норма» / «патология»	Тип распределения до n_T	Тип распределения после n_T
1	0.1	Коши	Нормальное
2	0.2	Коши	Нормальное
3	0.3	Коши	Логистическое
4	0.4	Коши	Логарифмическое нормальное
5	0.5	Коши	Логистическое

Из результатов анализа поведения аргумента спектральной функции AUC ROC и анализа ближайшего теоретического распределения следует, что до точки перехода (11 940 исследований) для всех балансов классов сохраняется один и тот же тип распределения – распределение Коши. После точки перехода (11 940 исследований) тип распределения меняется. Нормальное распределение наблюдается при 10 и 20% «патологии», логистическое – при 30 и 50% «патологии», а логнормальное распределение значений AUC ROC – при 40% «патологии».

Для оценки однородности значений AUC ROC был проведен анализ коэффициента вариации в зависимости от количества исследований (до 11 940 исследований). В случае распределения Коши коэффициент вариации рассчитывался по уравнению:

$$K = \frac{\gamma}{x_0} \quad (4)$$

где γ – масштабный параметр в распределении Коши; x_0 – параметр сдвига в распределении Коши.

На рисунке 5 представлены результаты расчета зависимости коэффициента вариации распределения значений AUC ROC от количества исследований для пяти долей «патология» в балансе классов «норма» / «патология».

Максимальное значение коэффициента вариации значений AUC ROC для 10% доли «патологии» достигается при количестве исследований, равном 190; для 20% – 80 исследований; для 30% – 120 исследований, для 40% – 110 исследований, а для 50% – 70 исследований. Таким образом, формируется гипотеза о возможности следующего применения полученных результатов:

Определение AUC ROC на наборе данных с заданным балансом классов и соответствующим объемом выборки.

Определение доверительного интервала для AUC ROC с помощью метода бутстреппинга.

Использование нижней границы доверительного интервала в качестве порогового значения для принятия решения о допуске ПО на основании ТИИ AUC ROC.

Полученные результаты сопоставимы с данными предыдущего исследования, где оценка качества осуществлялась на основании анализа количества дефектов. Было показано, что оптимальный объем выборки ТИИ на основе ПО составляет 80 исследований [8].

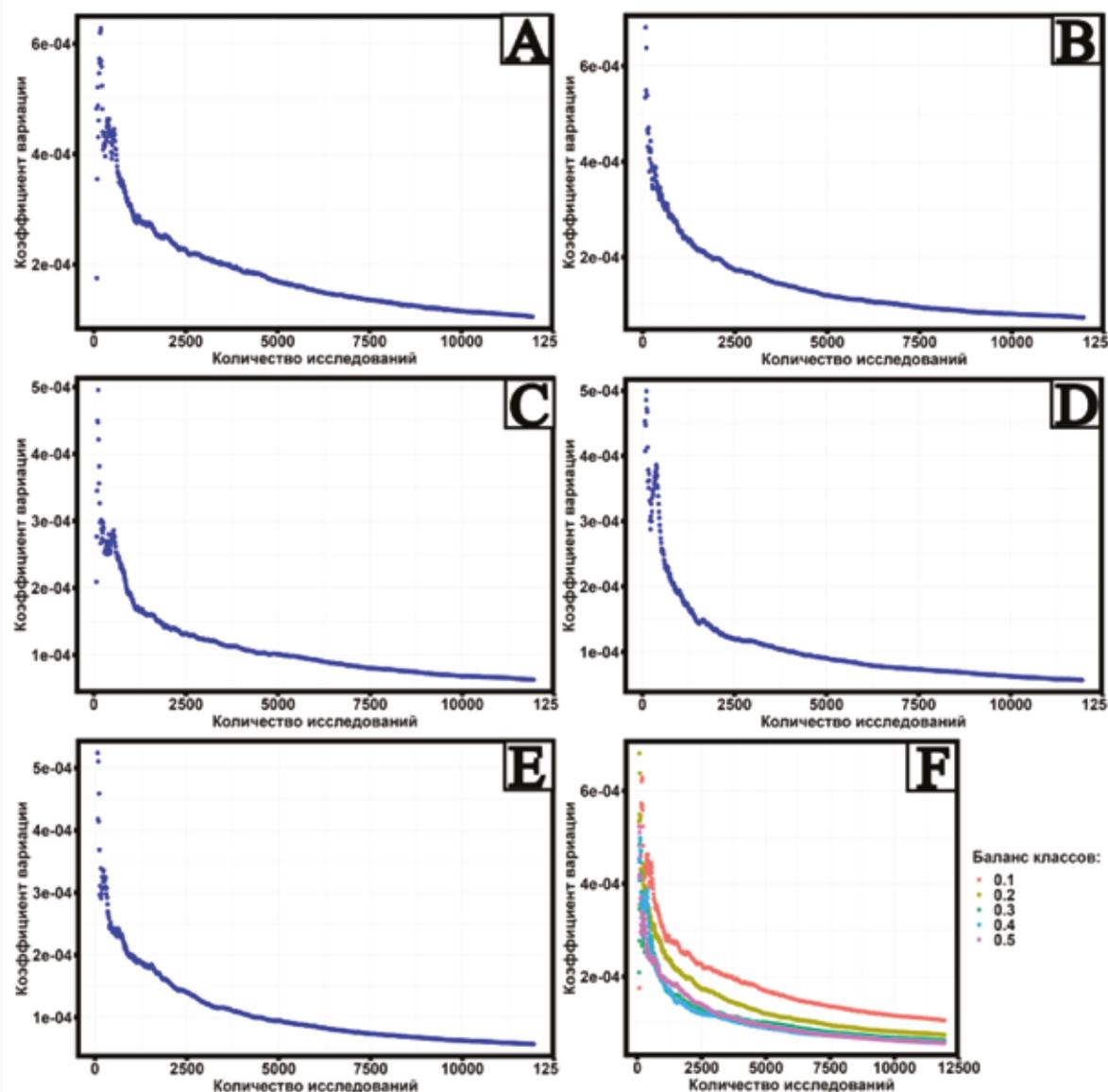


Рис. 5. Коэффициент вариации значений AUC ROC в зависимости от количества исследований для разных балансов классов. А – доля «патологии» 10%; В – доля «патологии» 20%; С – доля «патологии» 30%; D – доля «патологии» 40%; E – доля «патологии» 50%; F – обобщенное представление для всех долей «патологии»

Fig. 5. Coefficient of variation of AUC ROC values depending on the number of studies. A – for 10% “abnormality” share; B – for 20% “abnormality” share; C – for 30% “abnormality” share; D – for 40% “abnormality” share; E – for 50% “abnormality” share; F – a generalized representation for all “abnormality” shares

В представленной работе предложен оригинальный подход к обоснованию необходимого объема данных при заданном балансе классов в исследовании. Ранее в работах встречаются рассуждения о соотношении классов в валидационном наборе данных. В работе [14] предлагается выбирать между сбалансированной выборкой (50/50) и балансом, обусловленным частотой встречаемости целевого признака в популяции. Однако частота встречаемости признака в популяции известна не всегда, она может варьировать с течением времени и в разных популяциях, может быть очень низкой для редко встречающихся патологий. На основании вышеизложенного, логичным решением является задавать баланс классов как постоянную величину и выбирать объем необходимых для валидации данных для заданного баланса классов. Выбор баланса класса зависит от условий, которыми располагает исследователь при создании набора данных, т. е. финансовых, кадровых ресурсов, а также наличия самих исследований в необходимом соотношении и количестве.

Применение преобразования Фурье к колебаниям значений AUC ROC позволило выявить точку перехода, что является своеобразной границей между двумя различными распределениями. Эта граница соответствует значению 11 940 исследований. При использовании меньшего или равного количества исследований значения AUC ROC для всех изученных долей «патологии» в балансе классов «норма» / «патология» распределяются по закону, близкому к распределению Коши. Причем если количество исследований превышало 11 940, то значения AUC ROC имели нормальное распределение для 10 и 20% долей «патологии», логистическое – для 30 и 50%, логарифмически нормальное – для 40% долей «патологии».

Для оценки однородности значений AUC ROC в зависимости от количества исследований был проведен анализ коэффициента вариации распределения Коши, который показал, что наибольшее отклонение от среднего значения AUC ROC наблюдается при доле «патологии» 10% в балансе классов «норма» / «патология» и соответствует количеству исследований, равному 190.

Также следует отметить, что отклонение среднего значения AUC ROC от линии тренда с увеличением коли-

чества исследований уменьшается, что свидетельствует о том, что при использовании ПО на основе ТИИ в клинической практике могут демонстрироваться показатели диагностической точности, отличные от полученных при валидационном тестировании. По этой причине на этапе валидации ПО на основе ТИИ необходимо определить максимальные пределы изменения показателей диагностической точности и в дальнейшем проводить регулярный мониторинг его работы [18]. Разработанный подход к определению количества исследований, необходимых для валидации, также может использоваться в этих целях, например, в программной системе мониторинга на основе технологии искусственного интеллекта¹.

Заключение

Обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что при тестировании ПО на основе ТИИ необходимо учитывать, что количество исследований, отражающих наибольшую неоднородность значений AUC ROC (наибольшее отклонение от среднего значения), различно для разных балансов классов. Баланс классов задается, исходя из возможностей исследователя, а минимальный объем 190 при доле «патологии» 10%, 80 – при 20%, 120 – при 30%, 110 – при 40%, 70 – при 50%. В этом случае будет наблюдаться максимальное отклонение от среднего значения AUC ROC для исследуемого программного обеспечения на основе ТИИ. Полученные результаты можно использовать для валидации ПО на основе ТИИ, а также систем поддержки принятия врачебных решений как при допуске к работе в практической деятельности, так и при дальнейшем мониторинге.

Ограничение исследований

Проведенные исследования были ограничены одной версией ПО на основе ТИИ и долей «патологий» до 50%. В дальнейших исследованиях будет проведен аналогичный анализ для полного баланса классов с долей «патологии» от 0 до 100% с шагом 10% и большего количества версий ПО на основе ТИИ для выявления более общей закономерности.

Литература / References

1. Chervyakov N.I., Lyakhov P.A., Deryabin M.A., Nagornov N.N., Valueva M.V., Valuev G.V. Residue number system-based solution for reducing the hardware cost of a convolutional neural network. *Neurocomputing*. 2020;407:439–453. DOI: 10.1016/j.neucom.2020.04.018.
2. Aggarwal R., Sounderajah V., Martin G., Ting D.S.W., Karthikesalingam A., King D. et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *npj Digit. Med*. 2021;4:65. DOI: 10.1038/s41746-021-00438-z.
3. Тыров И.А., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Владимирский А.В., Шулькин И.М., Омелянская О.В. и др. Оценка зрелости технологий искусственного интеллекта для здравоохранения: методология и ее применение на материалах московского эксперимента по компьютерному зрению в лучевой диагностике. *Врач и информационные технологии*. 2022;4:76–92. Tyrov I.A., Vasilev Yu.A., Arzamasov K.M., Vladimirovskiy A.V., Shulkin I.M., Omelyanskaya O.V. et al. Assessment of the maturity of artificial intel-

- ligence technologies for healthcare: methodology and its application based on the use of innovative computer vision technologies for medical image analysis and subsequent applicability in the healthcare system of Moscow. *Medical doctor and information technology*. 2022;4:76–92 (In Russ.). DOI: 10.25881/18110193_2022_4_76.
4. He K., Zhang X., Ren S., Sun J. Deep residual learning for image recognition. Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 27–30 June, 2016. IEEE Computer Society; 2015;2016:770–778. DOI: 10.1109/CVPR.2016.90.
5. Гусев А.В., Морозов С.П., Кутичев В.А., Новицкий Р.Э. Нормативно-правовое регулирование программного обеспечения для здравоохранения, созданного с применением технологий искусственного интеллекта, в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;(1):36–45. Gusev A.V., Morozov S.P., Kutichev V.A., Novitsky R.E. Legal regulation of artificial intelligence software in healthcare in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;(1):36–45. (In Russ.) DOI: 10.17116/medtech20214301136.

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023665713 Российская Федерация. Веб-платформа технологического и клинического мониторинга результатов работы алгоритмов анализа цифровых медицинских изображений: № 2023664691: заявл. 11.07.2023; опубл. 19.07.2023 / Ю.А. Васильев, А.В. Владимирский, О.В. Омелянская [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

6. Васильев Ю.А., Владимирский А.В. (ред.) Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента: Монография. 2-е изд., перераб. и дополн. М.: Издательские решения, 2023;376.
Vasilev YU.A., Vladzimirskiy A.V. (eds.) Komp'yuternoe zrenie v luchevoj diagnostike: pervyj etap Moskovskogo eksperimenta: Monografiya. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Moscow: Izdatel'skie resheniya, 2023;376. (In Russ.).
7. Ramspek C.L., Jager K.J., Dekker F.W., Zoccali C., van Diepen M. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clin. Kidney J.* 2021;14(1). DOI: 10.1093/ckj/sfaa188.
8. Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М., Андрейченко А.Е., Новик В.П., Бобровская Т.М., Владимирский А.В. Подходы к формированию выборки для контроля качества работы систем искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях. *Современные технологии в медицине.* 2023;15(2):19–25.
Chetverikov S.F., Arzamasov K.M., Andreichenko A.E., Novik V.P., Bobrovskaya T.M., Vladzimirskiy A.V. Approaches to sampling for quality control of artificial intelligence in biomedical research. *Modern Technologies in Medicine.* 2023;15(2):19–25. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2023.15.2.02.
9. Васильев Ю.А., Бобровская Т.М., Арзамасов К.М., Четвериков С.Ф., Владимирский А.В., Омелянская О.В. и др. Основополагающие принципы стандартизации и систематизации информации о наборах данных для машинного обучения в медицинской диагностике. *Менеджер здравоохранения.* 2023;(4):28–41.
Vasilev Y.A., Bobrovskaya T.M., Arzamasov K.M., Chetverikov S.F., Vladzimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V. et al. Medical datasets for machine learning: fundamental principles of standardization and systematization. *Manager Zdravookhraneniya.* 2023;(4):28–41. (In Russ.). DOI: 10.21045/1811-0185-2023-4-28-41.
10. Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Бобровская Т.М., Шарова Д.Е. и др. Подготовка набора данных для обучения и тестирования программного обеспечения на основе технологии искусственного интеллекта: учеб. пособие. М.: Издательские решения; 2024:140. ISBN: 978-5-0062-1244-2.
Vasilev YU.A., Arzamasov K.M., Vladzimirskij A.V., Omelyanskaya O.V., Bobrovskaya T.M. et al. Podgotovka nabora dannyh dlya obucheniya i testirovaniya programmnogo obespecheniya na osnove tekhnologii iskusstvennogo intellekta: Uchebnoe posobie. Moscow: Izdatel'skie resheniya; 2024:140. (In Russ.). ISBN: 978-5-0062-1244-2.
11. Collins G.S., Ogundimu E.O., Altman D.G. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Stat. Med.* 2016;35(2):214–226. DOI: 10.1002/sim.6787.
12. Harrell F.E., Lee K.L., Mark D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat. Med.* 1996;15(4):361–387. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
13. Vergouwe Y., Steyerberg E.W., Eijkemans M.J.C., Habbema J.D.F. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J. Clin. Epidemiol.* 2005;58(5):475–483. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.06.017.
14. Riley R.D., Debray T.P.A., Collins G.S., Archer L., Ensor J., van Smeden M. et al. Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a binary outcome. *Stat. Med.* 2021;40(19):4230–4251. DOI: 10.1002/sim.9025.
15. Breast Imaging Reporting & Data System. American College of Radiology [Internet]. [cited 2024 Jan 23]. URL: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads> (16.04.2024).
16. Павлович П.И., Бронов О.Ю., Капнинский А.А., Абович Ю.А., Рычагова Н.И. Сравнительное исследование результатов анализа данных цифровой маммографии системы на основе искусственного интеллекта «Цельс» и врачей-рентгенологов. *Digital Diagnostics.* 2021;2(2S):22–23.
Pavlovich P.I., Bronov O.Y., Kapninsky A.A., Abovich Y.A., Rychagova N.I. Comparative study of the digital mammography data analysis system based on artificial intelligence "Celsus" and radiologists. *Digital Diagnostics.* 2021;2(2S):22–23. (In Russ.). DOI: 10.17816/DD83184.
17. Kashyap R.L. (ed.) Dynamic stochastic models from empirical data: eBook, Vol. 122. Elsevier B.V.; USA: Academic Press, 1976. ISBN: 978-0-12-400550-1.
18. Васильев Ю.А., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Шулькин И.М., Арзамасов К.М., Никитин Н.Ю. Оценка зрелости технологий искусственного интеллекта для здравоохранения: методические рекомендации. Вып. 123. М.: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; 2023:28.
Assessment of maturity of artificial intelligence technologies for healthcare: methodological recommendations; issue 123. Moscow: Scientific and Practical Clinical Centre of Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow City Health Department; 2023:28.

Информация о вкладе авторов

Бобровская Т.М. – дизайн эксперимента, разработка ПО, написание рукописи.

Васильев Ю.А. – формирование концепции исследования.

Никитин Н.Ю. – разработка методологии, проведение статистического анализа, написание рукописи.

Владимирский А.В. – формирование концепции исследования, научное сопровождение.

Омелянская О.В. – администрирование проекта.

Четвериков С.Ф. – предварительный анализ задачи, дизайн эксперимента.

Арзамасов К.М. – сбор данных, дизайн эксперимента, сбор литературных данных.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед подачей к публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бобровская Татьяна Михайловна, младший научный сотрудник, отдел инновационных технологий, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-2746-7554>.

E-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru.

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук, директор НПКЦ ДиТ ДЗМ; заведующий кафедрой лучевой диагностики с курсом клинической радиологии, доцент кафедры, НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава

Information on author contributions

Bobrovskaya T.M. – experiment design, software development, manuscript writing.

Vasilev Yu.A. – formation of the research concept.

Nikitin N.Yu. – methodology development, statistical analysis, manuscript writing.

Vladzimirskiy A.V. – formation of the research concept, scientific support.

Omelyanskaya O.V. – project administration, funding acquisition.

Chetverikov S.F. – preliminary analysis of the problem, design of the experiment.

Arzamasov K.M. – dataset creation, experiment design, collection of literary data

All authors made significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Tatiana M. Bobrovskaya, Junior Research Scientist, Department of Innovative Technologies, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-2746-7554>.

E-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru.

Yuriy A. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Director of Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine; Head of the Department of Radiation Diagnostics with a course of Clinical Radiology; Associate Professor of the

России, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0208-5218>.

E-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru.

Никитин Никита Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, отдел медицинской информатики, радиомики и радиогеномики, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-3193-8320>.

E-mail: NikitinNY@zdrav.mos.ru.

Владимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, НПКЦ ДиТ ДЗМ; профессор, кафедра информационных и интернет-технологий, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

E-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Омелянская Ольга Васильевна, руководитель по управлению подразделениями Дирекции наука, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>.

E-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru.

Четвериков Сергей Федорович, канд. техн. наук, руководитель сектора, отдел медицинской информатики, радиомики и радиогеномики, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-3097-8881>.

E-mail: tschetserg@yandex.ru.

Арзамасов Кирилл Михайлович, канд. мед. наук, руководитель отдела медицинской информатики, радиомики и радиогеномики, НПКЦ ДиТ ДЗМ; доцент, кафедра технологий искусственного интеллекта, РТУ МИРЭА, Москва, <https://orcid.org/0000-0001-7786-0349>.

E-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru.

 **Бобровская Татьяна Михайловна**, e-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru.

Поступила 02.02.2024;
рецензия получена 02.04.2024;
принята к публикации 13.05.2024.

Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-0208-5218>.

E-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru.

Nikita Yu. Nikitin, Cand. Sci. (Phis.-Mat.), Senior Research Scientist, Department of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-3193-8320>.

E-mail: NikitinNY@zdrav.mos.ru.

Anton V. Vladimirovsky, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine; Professor, Information and Internet Technology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

E-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru.

Olga V. Omelyanskaya, Head of Division Management of the Directorate of Science, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>.

E-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru.

Sergey F. Chetverikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Sector of System Development for the Introduction of Medical Intelligent Technologies, Department of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-3097-8881>.

E-mail: tschetserg@yandex.ru.

Kirill M. Arzamasov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine; Associated Professor, Department of Artificial Technology, MIREA – Russian Technological University, Moscow, <https://orcid.org/0000-0001-7786-0349>.

E-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru.

 **Tatiana M. Bobrovskaya**, e-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru.

Received 02.02.2024;
review received 02.04.2024;
accepted for publication 13.05.2024.

ХІ СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА



СИБИРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ - 2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному отдыху

18-20 июня 2025 г.

ТОМСК

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!
Приглашаем Вас к участию в XI Съезде кардиологов
Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология – 2025:
от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию»,
который пройдет 18–20 июня 2025 г. в Томске.
Формат проведения Съезда гибридный.

Онлайн трансляция мероприятия будет проходить 18-20 июня 2025 г.
на информационно-образовательном портале <https://portal.cardio-tomsk.ru>



РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ УЖЕ ОТКРЫТА

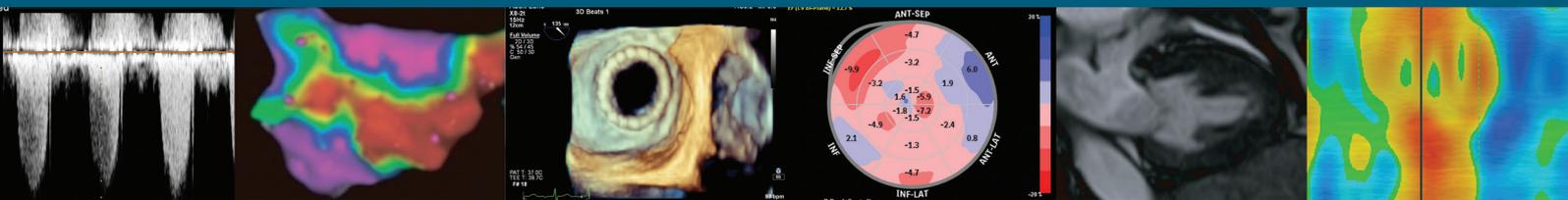
Начинается прием тезисов, докладов (Е-постеры и Brief-report); конкурсных работ молодых ученых. ТЕЗИСЫ – подаются до 01.12.2024 г. после заполнения регистрационной формы в личном кабинете на сайте Съезда https://portal.cardio-tomsk.ru/xi_congress-cardiologists2025

ЗАЯВКИ НА ДОКЛАДЫ (Е-постеры и Brief-report) - принимаются до 01.12.2024 г. одновременно с подачей тезисов после заполнения регистрационной формы в личном кабинете на сайте Съезда https://portal.cardio-tomsk.ru/xi_congress-cardiologists2025

В рамках Съезда будет проводиться КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Конкурсные работы будут приниматься до 01.12.2024 г. Подробная информация о конкурсе, требования к конкурсным работам и порядок их подачи в личном кабинете на странице https://portal.cardio-tomsk.ru/xi_congress-cardiologists2025

ДО СКОРЫХ ВСТРЕЧ!
С НЕТЕРПЕНИЕМ ЖДЕМ ПРОДОЛЖЕНИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЩЕНИЯ
НА ПЛОЩАДКАХ СЪЕЗДА.



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

3'2024

Том 39