



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

4'2025
Том 40



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 40, № 4, 2025

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 40, No. 4, 2025

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакционной коллегии

9 From the editorial board

ЛЕКЦИИ

LECTURES

Евтушенко А.В., Шабалдин А.В.

11 Evtushenko A.V., Shabaldin A.V.

Дискуссионные и нерешенные вопросы классификаций хирургически имплантируемых биологических протезов клапанов сердца (проблемная лекция)

Controversial and unresolved issues in the classification of surgically implanted biological heart valve prostheses (problem lecture)

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Бессонов И.С., Стародумов И.О., Шадрин А.А., Махаева К.Е., Микущин П.В., Муравьев А.В., Честухин В.В., Бляхман Ф.А.
Диагностическая ценность определения фракционного резерва кровотока: внимание, реология крови!

19 Bessonov I.S., Starodumov I.O., Shadrin A.A., Makhaeva K.E., Mikushin P.V., Muravyov A.V., Chestukhin V.V., Blyakhman F.A.
Diagnostic value of the fractional flow reserve: attention, blood rheology!

Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.
Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы)

28 Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G.
Context-specific endothelial heterogeneity (literature review)

Камаева К.С., Быков Ю.В.
Факторы риска когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: патофизиологические аспекты (обзор литературы)

37 Kamaeva K.S., Bykov Yu.V.
Risk factors for cognitive impairments in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: pathophysiological aspects (literature review)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Ильюшенкова Ю.Н., Трусов А.А., Кравченко Е.С., Рябов В.В., Сазонова С.И.

45 Ilyushenkova Ju.N., Trusov A.A., Kravchenko E.S., Ryabov V.V., Sazonova S.I.

Взаимосвязь гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов 2 типа в инфарктированном миокарде и сывороточных биомаркеров воспаления в раннем постинфарктном периоде

The relationship between overexpression of somatostatin receptor type 2 in the infarcted myocardium and serum biomarkers of inflammation in the early post-infarction period

Кривенцов А.В., Александров В.Н., Хубулава Г.Г., Михайлова Е.В., Мамедова Т.Д.

53 Kriventsov A.V., Alexandrov V.N., Khubulava G.G., Mikhailova E.V., Mamedova T.D.

Опыт применения бесклеточного матрикса сосуда в хирургии артерий малого диаметра

Experience in using a cell-free vascular matrix in small-diameter arterial surgery

Енина Т.Н., Петелина Т.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В., Давидчук А.С., Гапон Л.И.

61 Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Sueva E.V., Davidchuk A.S., Gapon L.I.

Мультимаркерный подход к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

A multimarker approach to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Горбатовская Е.Е., Кареева А.И., Стасев А.Н., Сотников А.В., Двадцатов И.В., Маркова Ю.О., Маркова В.Е., Хуторная М.В., Петрова М.А., Кутихин А.Г., Груздева О.В., Барбараш О.Л.

71 Dren E.V., Lyapina I.N., Gorbатовskaya E.E., Kareeva A.I., Stasev A.N., Sotnikov A.V., Dvadtatov I.V., Markova Ju.O., Markova V.E., Khutornaya M.V., Petrova M.A., Kutikhin A.G., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L.

Адипокиновый статус и экспрессия генов лептина и адипонектина из эпикардиальной и подкожной жировой ткани у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана: одномоментное исследование

Adipokine status and gene expression of leptin and adiponectin from epicardial and subcutaneous adipose tissue in cardiac surgery patients with mitral valve disease: a cross-sectional study

Гончарова И.А., Панфилов Д.С., Слепцов А.А., Шипулина С.А., Зарубин А.А., Бабушкина Н.П., Валиахметов Н.Р., Саушкин В.В., Лелик Е.В., Петракова Е.А., Козлов Б.Н., Назаренко М.С.

81 Goncharova I.A., Panfilov D.S., Sleptcov A.A., Shipulina S.A., Zarubin A.A., Babushkina N.P., Valiakhmetov N.R., Saushkin V.V., Lelik E.V., Petrakova E.A., Kozlov B.N., Nazarenko M.S.

Идентификация клинически значимых вариантов генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы при спорадической аневризме восходящего отдела и «бычьей дуге» аорты

Identification of clinically significant variants in genes of cardiovascular embryonic development in sporadic ascending aortic aneurysm and “bovine aortic arch”

Трифонов Е.А., Гавриленко М.М., Бабовская А.А., Ижойкина Е.В., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Степанов В.А.

90 Trifonova E.A., Gavrilenco M.M., Babovskaya A.A., Izhoikina E.V., Zarubin A.A., Swarovskaja M.G., Stepanov V.A.

Полнотранскриптомный анализ событий альтернативного сплайсинга РНК при выраженной и умеренной формах задержки роста плода

Whole transcriptome analysis of alternative ribonucleic acid splicing events in severe and moderate forms of fetal growth retardation

Косинова А.А., Гринштейн Ю.И., Мальцева А.Н., Гончаров М.Д., Монгуш Т.С., Савченко А.А.

101 Kosinova A.A., Grinshtein Yu., Maltseva A.N., Goncharov M.D., Mongush T.S., Savchenko A.A.

Роль межклеточных агрегатов и показателей окислительного стресса в оценке риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов после коронарного шунтирования

Role of intercellular aggregates and oxidative stress markers in assessment of cardiovascular outcomes in patients after coronary artery bypass grafting

Кравченко Е.С., Кологринова И.В., Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Харитонов А.О., Связова Н.Н., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Суслова Т.Е.

113 Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kharitonova O.A., Sviazova N.N., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Suslova T.E.

Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с размером адипоцитов эпикардиальной жировой ткани и метаболическими параметрами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with epicardial adipose tissue adipocyte size and metabolic parameters in patients with coronary artery disease

Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А.
Ассоциация полиморфизмов C7028T, G3010A, G9055A
митохондриальной ДНК и тяжести течения хронической
сердечной недостаточности ишемического генеза

**Зайцева А.А., Букреева Е.Б., Саприна Т.В., Зоркальцев М.А.,
Беспалова И.Д., Удодов В.Д., Дьяков Д.А., Боярко В.В.**
Влияние сахарного диабета на формирование легочной
дисфункции при внебольничной пневмонии

**Зими́на Н.Д., Плешков М.О., Вощенко А.О., Фомина С.В.,
Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Мицеля Е.В., Толмачев И.В.**
Возможности радиомики в оценке изменений нейросонографии
у новорожденных с диабетической фетопатией:
анализ ультразвуковых изображений

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Надточий В.В., Алтоби А., Аминева П.Г.,
Никонов И.Л., Зырянов Г.В., Русинов В.Л.**
Антибактериальная и антимикотическая активность
производных бензофеназина: исследование *in vitro*

**Нестерова Ю.В., Мухомедзянов А.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И.,
Кульпин П.В., Всяких О.В., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В.**
Экспериментальное исследование дитерпенового алкалоида
зонгорина в отношении его антиноцицептивной активности
и возможных нежелательных эффектов

**Ситкова Е.С., Баталов Р.Е., Кургачев Д.А., Горн Е.А.,
Казанцева К.И., Драгунова М.А., Криволапов С.Н.,
Московских Т.В., Попов С.В.**
Разработка ВЭЖХ-методики определения амиодарона
и дезэтиламиодарона в плазме крови человека

**Драгунова М.А., Моисеева Е.С., Золотухина Н.Ю., Ситкова Е.С.,
Хлынин М.С., Гуренкова А.А., Гусакова А.М., Баталов Р.Е.**
Модификация метода высокоэффективной жидкостной
хроматографии для количественного определения
концентрации ривароксана в крови

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Гармаш О.Ю.
Механизмы развития метаболических и функциональных
нарушений при интоксикационном синдроме у крыс
и их патогенетическая коррекция

**Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Ерохина А.В., Никонова А.Д.,
Горохова А.В., Плешко Р.И., Мильто И.В.**
Влияние преждевременного рождения на развитие
внутрисердечных нервных волокон в постнатальном периоде
онтогенеза: иммуногистохимическое исследование

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Шипулин В.В., Мочула А.В., Завадовский К.В.
Клинический случай использования дополнительных параметров
перфузионной сцинтиграфии миокарда в выявлении
многососудистого поражения коронарных артерий

**Казанцев А.Н., Вшивков К.Н., Попов А.А., Бушланов П.С.,
Гаптракипов И.Х., Павленко Н.А., Тенишев Р.Р., Холматов В.Н.**
Ложная аневризма и артериовенозная фистула между
подколенной артерией и подколенной веной спустя год после
осколочного ранения. Хирургическая реконструкция в условиях
военно-полевого госпиталя зоны Специальной военной операции

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Жиганова Т.А., Кузнецов А.И., Щепкина Е.В.
Сравнение моделей машинного обучения для предсказания
вероятности развития побочных эффектов в реальной
клинической практике у пациентов с фармакорезистентностью
к антипсихотикам и антидепрессантам

123 Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A.
Association of mitochondrial DNA C7028T, G3010A, G9055A
polymorphisms and the severity of chronic heart failure of ischemic
genesis

**131 Zaytseva A.A., Bukreeva E.B., Saprina T.V., Zorkaltsev M.A.,
Bespalova I.D., Udodov V.D., Dyakov D.A., Boyarko V.V.**
Influence of diabetes mellitus on the development of pulmonary
dysfunction in community-acquired pneumonia

**140 Zimina N.D., Pleshkov M.O., Voshchenko A.O., Fomina S.V.,
Samoilova Yu.G., Kudlai D.A., Mitselya E.V., Tolmachev I.V.**
Radiomics in assessing neurosonographic changes in newborns
with diabetic fetopathy: analysis of ultrasound images

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

**150 Nadtochiy V.V., Altobee A.M.K., Amineva P.G., Nikonov I.I.,
Zyrianov G.V., Rusinov V.L.**
Antibacterial and antimycotic activity of benzophenazine derivatives:
an *in vitro* study

**158 Nesterova Yu.V., Mukhomedzyanov A.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I.,
Kul'pin P.V., Vsyakikh O.V., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V.**
Experimental investigation of the diterpenoid alkaloid songorine
regarding its antinociceptive activity and potential adverse effects

**169 Sitkova E.S., Batalov R.E., Kurgachev D.A., Gorn E.A., Kazantseva K.I.,
Dragunova M.A., Krivolapov S.N., Moskovskikh T.V., Popov S.V.**
Development of methodology for determination of amiodarone and
desethylamiodarone in human blood plasma using high-performance
liquid chromatography

**184 Dragunova M.A., Moiseeva E.S., Zolotukhina N.Yu., Sitkova Ye.S.,
Khlynin M.S., Gurenkova A.A., Gusakova A.M., Batalov R.E.**
Modification of a high-performance liquid chromatography method
for quantitative determination of rivaroxaban concentration in blood

193 Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Garmash O.Yu.
Metabolic and functional disorders in rats with cadmium intoxication
and their pathogenetic correction

**201 Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Erokhina A.V., Nikonova A.D.,
Gorokhova A.V., Pleshko R.I., Miltov I.V.**
The influence of preterm birth on the development of intracardiac
nerve fibers in the postnatal ontogenesis: an immunohistochemical
study

CLINICAL CASES

210 Shipulin V.V., Mochula A.V., Zavadovsky K.V.
Additional parameters of myocardial perfusion imaging in the
detection of multivessel coronary artery lesions (case report)

**220 Kazantsev A.N., Vshivkov K.N., Popov A.A., Bushlanov P.S.,
Gaptrakipov I.Kh., Pavlenko N.A., Tenishev R.R., Kholmato V.N.**
False aneurysm and arteriovenous fistula between the popliteal
artery and popliteal vein one year after a shrapnel wound: surgical
reconstruction in a military field hospital in a special military
operation zone

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

227 Zhiganova T.A., Kuznetsov A.I., Schepkina E.V.
Machine learning algorithms for prediction of side effects
development in patients with pharmacoresistance to antipsychotics
and antidepressants

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 Рос-
сийской 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 Рос-
сийской 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 Рос-
сийской 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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ / SCIENTIFIC EDITORS

С. Е. Пекарский,

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

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

А.Ю.Фальковская,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/404/falkovskaja-alla-jurevna>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=568594&p_ubrole=100&show_refs=1&show_option=0
<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Alla Yu. Falkovskaya

M. D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of Sciences (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 Рос-
сийской 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

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

<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

<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

<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

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

<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. 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

<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 Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<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://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Yury I. Greenstein,**

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

А. П. Дергилев,<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

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

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>**Alexandr P. Dergilev,**

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

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>**Boris N. Kozlov,**

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

С. М. Комиссарова,https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618fff4ffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<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

О.В. Куделина<https://ssmu.ru/about/employee/kudelina.ov%27>

д-р мед. наук, доцент.. Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>**Olga V. Kudelina**

M. D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>**Н. П. Митковская,**<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>**Natalya P. Mitkovskaya,**

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

Н. В. Нуднов,

<https://www.rncrr.ru/about/employees/6402/>

д-р мед. наук, профессор

Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=397981

<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Nikolay V. Nudnov,

M.D., Dr Sci (Med.), Professor

Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

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, Барнаул, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Irina V. Osipova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University, Barnaul, 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 Российской академии наук, Томск, Россия

<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, профессор, чл-корр. РАН

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

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Vyacheslav V. Ryabov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Iuliia G. Samoilova,

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ottavio 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>

Л. И. Афтанас,

<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://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

<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. 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

<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

H. Danenberg,

<https://www.radcliffcardiology.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

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://gncipm.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

<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

А. В. Евтушенко,

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdca-i-sosudov/>

д-р мед. наук

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

<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

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
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

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

Jaroslav 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://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

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
<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
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Igor A. Kovalev,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, 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>

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://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

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 генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<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

В. А. Степанов,
<https://www.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/stepanov-vadim-anatolevich/>
 д-р биол. наук, профессор, академик РАН
 Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия
https://www.tnimc.ru/upload/personalii_files/stepanov.png

Vadim A. Stepanov,
 Dr. Sci. (Biol.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor Tomsk National Research Medical Center, 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
<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

<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

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Evgeny V. Shlyakheto,

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	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.
History of publication of the journal	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 (CC-BY-4.0) This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0)
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 NRMС)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 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
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин
Original layout	I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	30.12.2025 December, 30, 2025

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2025
© Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2025

От редакционной коллегии

Дорогие авторы и читатели журнала! Искренне рады приветствовать вас на страницах 4 номера «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» за 2025 год!

Традиционно, номер открывает раздел «Лекции. Обзоры», в котором представлены 4 статьи. В проблемной лекции специалистов из НИИ КПССЗ (А.В. Евтушенко с соавт., Кемерово) рассмотрены дискуссионные и нерешенные вопросы классификаций хирургически имплантируемых биологических протезов клапанов сердца. Три обзорные статьи посвящены таким проблемам, как оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий при ИБС с помощью метода определения фракционного резерва кровотока (И.С. Бессонов с соавт., Тюмень); морфологические и функциональные аспекты гетерогенности эндотелия в зависимости от развития различной сосудистой патологии (А.В. Фролов с соавт., Кемерово); патофизиологические аспекты когнитивных нарушений у детей и подростков при сахарном диабете 1-го типа (К.С. Камаева с соавт., Ставрополь).

Большинство оригинальных клинических исследований посвящено приоритетному направлению нашего журнала – проблемам кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Тематика статей разнонаправленная, касается и диагностики, и лечения, и поиска маркеров, и оценки исходов патологии. Шесть разноплановых работ раздела «Экспериментальные исследования» обогащают нас в области экспериментальной медицины.

Практикующим докторам могут быть полезны работы из раздела «Клинические случаи». В первой статье на клиническом примере продемонстрирована важность расширенного анализа данных перфузионной сцинтиграфии миокарда (В.В. Шипулин с соавт., Томск). Вторая работа раздела отражает реалии современности – представлен клинический случай хирургической реконструкции ложной аневризмы и артериовенозной фистулы между подколенной артерией и подколенной веной спустя год после осколочного ранения в условиях военно-полевого госпиталя зоны СВО (А.Н. Казанцев и соавт.). Завершает номер статья, посвященная применению цифровых технологий в реальной клинической практике у пациентов с фармакорезистентностью к антипсихотикам и антидепрессантам (Т.А. Жиганова с соавт., Санкт-Петербург).

2025 год сложился для «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» довольно успешно, как и предшествующие несколько лет. Журнал включен в ЕГПНИ (1-й уровень), входит в ядро РИНЦ, рекомендован ВАК для публикации материалов диссертационных исследований по 10 специальностям (1-ая категория), индексируется в базах данных RSCI и Scopus (Q4). Этими успехами журнал обязан вам!

Хочу выразить огромную благодарность не только тем, кто пишет для журнала и читает его, но и рецензентам, от которых во многом зависит качество контента журнала. Несмотря на тотальный дефицит времени, они взяли на себя тяжелый и ответственный труд по рецензированию поданных в журнал рукописей.

От лица редакционной коллегии искренне благодарю:

- чл.-корр. РАН Зарубину Т.В., д.б.н. Писаренко О.И., проф. Нуднова Н.В., д.м.н. Бернс С.А., д.м.н. Шмальц А.А., д.м.н. Пурсанова М.Г., проф. Сафарову А.Ф., д.м.н. Фомичеву О.А., д.м.н. Шолохову Н.А., к.м.н. Аксенову А.В., к.м.н. Мишугина С.В., к.м.н. Салахова Р.Р. (г. Москва);
- проф. Логунова К.В., д.м.н. Белого С.А., к.м.н. Орлову О.В., к.м.н. Грабского Ю.В. (г. Санкт-Петербург);
- д.м.н. Никулину Д.М., к.м.н. Мотреву А.П. (г. Астрахань);
- д.м.н. Веселовскую Н.Г. (г. Барнаул);
- д.м.н. Ефремова О.А. (г. Белгород);
- проф. Невзорову В.А., проф. Маркелову Е.В. (г. Владивосток);
- д.ф.н. Мельникову О.А. (г. Екатеринбург);
- проф. Игишеву Л.Н., д.м.н. Баздырева Е.Д., д.м.н. Макарова С.А., к.м.н. Стасева А.Н., к.м.н. Брель Н.К. (г. Кемерово);
- к.м.н. Намитокова А.М. (г. Краснодар);
- проф. Пичугина В.В., д.б.н. Бугрову М.Л. (г. Нижний Новгород);
- чл.-корр. РАН Рагино Ю.И., проф. Гафарова В.В., д.м.н. Максимова В.Н., к.м.н. Останину Ю.О., д.б.н. Филипенко М.Л., д.м.н. Меньшикову Е.Б., к.м.н. Коваренко М.А. (г. Новосибирск);
- к.м.н. Шкиринцев А.В. (г. Омск);
- проф. Качковского М.А., д.м.н. Седашкину О.А., к.м.н. Губареву Е.Ю. (г. Самара);
- д.м.н. Акимову Н.С. (г. Саратов);
- проф. Джандарову Т.И. (г. Ставрополь);
- д.м.н. Петелину Т.И. (г. Тюмень);
- к.м.н. Гарееву Д.Ф. (г. Уфа);
- д.м.н. Россейкина Е.В., д.м.н. Кобзева Е.В. (г. Хабаровск).

Большое спасибо ядру корпуса рецензентов – коллегам из институтов Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Сибирского государственного медицинского университета, Томской областной клинической больницы, Национального исследовательского Томского государственного университета, Национального исследовательского Томского политехнического университета:

проф. Афанасьеву С.А.,
проф. Вечерскому Ю.Ю.,
к.ф.н. Гусаковой А.М.,
д.м.н. Завадовскому К.В.,
д.м.н. Карасю С.И.,
к.м.н. Климентенко Н.Л.,
к.т.н. Марголис Н.Ю.,
к.м.н. Перовой Т.Б.,
д.м.н. Подоксенову Ю.К.,
д.м.н. Сазоновой Е.Н.,
д.х.н. Слепченко Г.Б.,
к.м.н. Степанову И.В.,
к.м.н. Удодову В.Д.,

к.б.н. Бабушкиной Н.П.,
д.м.н. Врублевскому А.В.,
д.м.н. Евтушенко В.В.,
д.б.н. Зуевой Е.П.,
к.м.н. Керчевой М.А.,
проф. Козлову Б.Н.,
д.м.н. Нарыжной Н.В.,
к.м.н. Петлину К.А.,
д.м.н. Репину А.Н.,
д.м.н. Самойловой Ю.Г.,
проф. Соколову А.А.,
к.м.н. Сухаревой А.Е.,
д.м.н. Фальковской А.А.,

д.м.н. Бойко А.С.,
проф. Гарганеевой Н.П.,
к.м.н. Егунову О.А.,
к.м.н. Зюбановой И.В.,
д.м.н. Киселеву В.О.,
к.м.н. Кузнецову М.С.,
д.м.н. Панфилову Д.С.,
проф. Петровой И.В.,
чл.-корр. РАН Рябову В.В.,
д.м.н. Сваровской А.В.,
к.м.н. Солдатенко М.В.,
д.м.н. Трубачевой И.А.,
к.м.н. Шушпановой Т.В.

Читателям журнала желаем полезного и приятного изучения научных публикаций, представленных в этом номере. Редакционная коллегия журнала постоянно работает над повышением качества публикаций, и нам очень важно знать ваше мнение. Мы будем благодарны за обратную связь, за ваши замечания, предложения и суждения.

Выпуск выходит в преддверии замечательного праздника. Поздравляем вас, коллеги, с наступающим Новым годом! Желаем от всего сердца почувствовать позитивность, новизну и глобальные положительные изменения в любой из сфер жизни. Пусть наступающий год станет годом успешной самореализации, доброты, радости и больших свершений! Творческого озарения в профессии и теплоты в повседневном общении! До новых встреч на страницах журнала.



**С глубоким уважением,
от коллектива редколлегии и редакции,
заместитель главного редактора журнала
д-р мед. наук И.А. Трубачева**

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-11-18>
УДК 616.126.3/5-089-77-048.445

Дискуссионные и нерешенные вопросы классификаций хирургически имплантируемых биологических протезов клапанов сердца (проблемная лекция)

Евтушенко А.В., Шабалдин А.В.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Аннотация

Одним из важных направлений кардиохирургии является замена поврежденных естественных или неисправных искусственных сердечных клапанов. Протезы сердечных клапанов, созданные из биологических тканей, представляют собой важное достижение в этой области, обеспечивая эффективное лечение и улучшение качества жизни пациентов.

Цель проблемной лекции: анализ существующих взглядов и дискуссия по нерешенным вопросам классификации хирургически имплантируемых биологических протезов.

Представлены различные подходы к классификации биологических протезов сердечных клапанов, в том числе с позиции их историчности. Особое внимание уделено перспективам развития комбинированных технологий в создании протезов сердечных клапанов. Бурное развитие биологических и инженерных технологий вносит существенные коррективы в само понятие «биологический протез сердечного клапана». Ожидается трансформация в производстве этих медицинских изделий, связанная с развитием и внедрением в клиническую практику биоинженерных технологий, что может привести к отказу от существующих способов производства и применения биополимеров (забор у животных и фиксация / стерилизация / хранение в глутаровом альдегиде или аналогичном агенте). Очевидно, что в ближайшее время будут появляться синтетические, комбинированные биопротезы и клапаны, созданные на основе перспективных технологий тканевой инженерии. Инновационные тканевые и клеточные протезы уже включают конструкции, созданные из клеток пациента или с использованием биопринтинга. Эти технологии направлены на создание протезов, которые бы идеально соответствовали анатомии пациента для минимизации риска отторжения. Такие клапаны, вероятно, будут более прочными, менее склонными вызывать осложнения и более простыми для имплантации.

Ключевые слова:	биологические протезы клапанов сердца; заболевания клапанов сердца; классификация биологических протезов; клапанная болезнь сердца; приобретенные пороки сердца.
Финансирование:	работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20041 «Иммунотолерантность биологических протезов клапанов сердца различных модификаций», https://rscf.ru/project/25-25-20041 .
Для цитирования:	Евтушенко А.В., Шабалдин А.В. Дискуссионные и нерешенные вопросы классификаций хирургически имплантируемых биологических протезов клапанов сердца (проблемная лекция). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-11-18

Controversial and unresolved issues in the classification of surgically implanted biological heart valve prostheses (problem lecture)

Evtushenko A.V., Shabaldin A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences,
6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

One of the significant areas of cardiac surgery is the replacement of damaged or faulty heart valves. Biological heart valve prostheses created from biological tissues represent a significant achievement in this area, providing effective treatment and improving the quality of life of patients.

Aim: To analyze and discuss unresolved issues in the classification of surgically implanted biological heart valve prostheses. Various approaches to the classification of biological heart valve prostheses are presented, including from the standpoint of their historicity. Particular attention is paid to the prospects for the development of combined technologies in the creation of heart valve prostheses. Thus, the rapid development of biological and engineering technologies makes significant adjustments to the very concept of "biological heart valve prosthesis". A transformation in the production of these medical devices is expected, which is already associated with the development and implementation of bioengineering technologies in clinical practice, which may lead to the abandonment of existing methods of production and use of biopolymers (collection from animals and fixation / sterilization / storage in glutaraldehyde or a similar agent). It is obvious that in the near future, synthetic, combined bioprotheses and valves created on the basis of promising tissue engineering technologies will appear. Innovative tissue and cell prostheses already include structures created from patient cells or using bioprinting. In general, these technologies are aimed at creating prostheses that can have an ideal match to the patient's anatomy and minimize the risk of rejection. Such valves are likely to be stronger, less likely to cause complications and easier to implant.

Keywords:	biological heart valve prostheses; heart valve disease; bioprosthesis classification; valvular heart disease; acquired heart diseases.
Funding:	the work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-20041 "Immunogenicity of biological prosthetic heart valves of various modifications", https://rscf.ru/project/25-25-20041/ .
For citation:	Evtushenko A.V., Shabaldin A.V. Controversial and unresolved issues in the classification of surgically implanted biological heart valve prostheses (problem lecture). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-11-18

Введение

Одним из наиболее значимых направлений кардиохирургии является замена поврежденных или неисправных сердечных клапанов. Биопротезы сердечных клапанов, созданные из биологических тканей, представляют собой важное достижение в этой области, обеспечивая эффективное лечение и улучшение качества жизни пациентов [1–4].

Предполагается, что во всем мире ежегодно осуществляется 275–370 тысяч замен сердечных клапанов, большинство из которых производится у пожилых пациентов в странах с развитой экономикой [3, 4]. Однако, и среди молодых людей в развивающихся странах насчитывается не менее 15 млн пациентов с ревматической болезнью сердца, при этом ежегодная выявляемость этой патологии составляет не менее 280 000 новых случаев [4]. По приблизительным оценкам, лишь 7–8% населения таких стран, как Индия и Китай имеют доступ к кардиохирургической помощи [1, 5], а по мере роста экономических показателей страны эти цифры заметно растут.

Традиционные механические протезы, несмотря на свою долговечность, часто вызывают тромбообразование и необходимость пожизненного антикоагулянтного лечения [6]. Протезы клапанов, изготовленные из биологических тканей, имеют ряд преимуществ – пониженный риск тромбозов и эмболий, отсутствие необходимости в постоянной антикоагулянтной терапии. Это делает их особенно привлекательными для пожилых пациентов и тех, кто не может принимать антикоагулянты, что было показано более 25 лет назад [7]. Более того, транскатетерная замена клапана (при которой используются биопротезы) и в настоящее время доминирует у пожилых пациентов. Ранее она была призвана помочь людям с очень высоким риском стандартной операции на открытом сердце [8], минимизировать хирургическую агрессию и интенсивность необходимого послеоперационного ухода. В настоящее время данная технология успешно применяется и для пациентов низкого хирургического риска [9], что экспоненциально увеличивает число применяемых биологических клапанных имплантатов.

С течением времени технологии изготовления биопротезов претерпели значительные изменения. Начавшись более 40 лет назад с простого использования нативного биологического материала [10], пройден длительный путь до современных технологий, которые включают сложные методы обработки и консервирования тканей, что значительно увеличивает их долговечность и функциональные характеристики [11]. Необходимо отметить, что само понятие «биологический протез клапана сердца» выделяет эту группу имплантатов из обширного семейства биологических заменителей сердечных клапанов, к которым, кроме прочих, относят трансплантаты (ауто-, гомо- и ксено-), комбинированные изделия (синтетические с биотканью), тканеинженерные клапаны, а также процедуры по неокучиализации клапанов (например, операции Озаки [12] и Батиста [13]).

Исторически появление первых биопротезов имеет отношение к эволюции именно клапанных трансплантатов преимущественно по двум причинам: из-за сложностей с созданием банка клапанных заменителей в рамках технологий 50–60-х гг. прошлого века [14–16] и неудовлетворенности хирургов механическими свойствами этих изделий [10]. Именно создание стойких межколлагеновых «сшивок» и децеллюляризация биотканей привели к модификации биологического субстрата в биополимер и послужили основанием назвать клапанные конструкции, созданные с использованием подобных технологий, биопротезами [17]. За последние шесть десятилетий достигнут существенный прогресс как в технологии создания биополимеров и конструкции каркаса клапанов, так и в способах имплантации. Ни для кого не секрет, что это реализовано путем многочисленных проб и ошибок, которые следовали за созданием большого количества оригинальных и концептуальных изделий, и процесс эволюции пока еще далек от своего завершения.

Такое разнообразие конструкций биопротезов [6] для систематизации и сравнения результатов их применения в ходе клинических исследований необходимо было классифицировать. Цель данной лекции: анализ существующих классификаций, дискуссия по нерешенным и спорным вопросам группирующих признаков классических хирургически имплантируемых биологических протезов.

Классификации и виды современных биопротезов клапанов сердца

Очевидно, что основная функция биологических протезов клапанов сердца (запирательная) обеспечивается именно биологической составляющей конструкции. По этому принципу выделяют две основные группы биопротезов: ксеноаортальные (в качестве запирательных элементов используется ксеногенный корень аорты, как правило, свиной) и ксеноперикардальные (запирательные элементы изготавливаются из перикарда крупного рогатого скота, реже свиней и лошадей) [18]. Историческое значение имеют такие элементы, как широкая фасция бедра, твердая мозговая оболочка и другие.

Каркас биопротеза – эссенциальный элемент его конструкции на заре эры биопротезов [19]. Этот элемент прошел эволюционный путь от первых кустарно созданных конструкций [20] до современных высокотехнологичных изделий, основанных на комбинации нескольких материалов и приближенных по своим механическим свойствам к нативным элементам корня аорты [21]. Более того, такая логика их развития подвела создателей биопротеза

к отказу от каркаса как такового, что позволило в ряде клинических ситуаций достичь впечатляющих гемодинамических показателей в условиях узкой аорты и ожидаемой длительной свободы от дегенерации.

Оборотной стороной отказа от каркаса вполне ожидаемо стало усложнение методики имплантации и удлинение времени пережатия аорты [22]. Решением этой дилеммы стала концепция так называемых «полукаркасных» биопротезов. Она основана на том, что очень редуцированный каркас способствует облегчению имплантации биопротеза в корень аорты, но после его фиксации там его конструкция не препятствует переносу механических напряжений на нативный каркас корня аорты, что теоретически должно снизить нагрузки на створки в местах критических напряжений. Таким образом реализуется концепция полукаркасности у протезов BioPhysio (Edwards Lifesciences) и TiAra [23, 24].

Наружная обшивка и манжета биопротеза позволяют в значительной степени упростить имплантацию биологических конструкций в фиброзное кольцо. Синтетические манжета и обшивка клапана напоминают таковые у механических протезов. Однако сама идея полностью биологического протеза предполагает изготовление и этих элементов из биополимера, например, ксеноперикарда. По данным Д.А. Астапова (2012), отсутствие в конструкции биопротеза синтетических элементов снижает риск рецидива инфекционного эндокардита в отдаленные сроки после хирургического лечения [25].

Преобразование биологического субстрата в биополимер достигается технологиями последовательных физико-химических процессов, конечной целью которых является децеллюляризация и упрочнение биоткани путем создания межколлагеновых «сшивок». Первые попытки достичь этого эффекта путем обработки в растворе формальдегида нельзя признать успешными [26], так как сшивки, создаваемые этим химическим агентом, характеризовались обратимостью и нестабильностью, следствием чего были неудовлетворительные механические свойства имплантированной биоткани [26, 27]. Замена его на глутаровый альдегид оказалась удачным решением и привела к экспоненциальному росту имплантаций биопротезов с приемлемыми клиническими результатами [28, 29].

В связи с вышеизложенным, было бы логично классифицировать биопротезы по поколениям, используя ключевые характеристики, определяющие основной вектор их развития на перспективу. Сложность состоит в выделении этих ключевых признаков. Так, Л.С. Барбараш и И.Ю. Журавлева [30] в качестве таких отличительных признаков использовали физиологичность опорного каркаса биопротеза, технологию фиксации створок (давление фиксации и фиксирующий агент), а также фактор модификации створочного аппарата за счет элиминации мышечного основания правой коронарной створки. Отличительной чертой III поколения биопротезов, по их мнению, является дальнейшая модификация как самой биологической основы биопротеза (фиксация при нулевом давлении, использование модификаций, ингибирующих кальциноз), так и применение композитных материалов в конструкции каркаса.

Несмотря на достаточную полноту этой классификации (которая на сегодняшний день является единственной системной и опубликованной классификацией поколений биопротезов), есть достаточно спорные моменты,

которые не позволяют ей стать универсальной. Выделяя антикальциевую обработку биоткани (что можно рассматривать как признак эволюции биопротезов) в качестве группирующего критерия, приходится признать, что до настоящего времени ее влияние на долговечность службы биопротезов не доказано и, следовательно, можно с уверенностью утверждать, что группирующая роль этого признака преувеличена. Рассматриваемая классификация, принимая во внимание конструкции каркаса, не охватывает ни бескаркасные, ни полукаркасные биопротезы.

Также не отслеживается тренд последних трех десятилетий на использование в качестве доминирующего материала в конструкции запирающих элементов ксеноперикарда. Именно эти биопротезы и определяют сейчас основной массив клапанных имплантатов (как каркасных, так и бескаркасных и полукаркасных). И последнее по упоминанию, но не по значению: в классификации 2012 г. сложно было предугадать взрывной рост имплантаций транскатетерных клапанов, также являющихся биопротезами, уже в ближайшее десятилетие [8, 9]. Таким образом, приходится признать, что единого классифицирующего признака, позволяющего характеризовать тот или иной клапанный заменитель на основе биополимера, до настоящего времени не существует, поэтому представленная ниже классификация биопротезов носит многоуровневый и многокомпонентный характер.

Как уже указывалось выше, классифицирующими признаками могут служить конструкция каркаса биопротеза, вид биоткани, способ фиксации биоткани, а также условно определенное поколение биопротеза, которое можно выделить как по характерным группирующим признакам, так и по временному отрезку их применения.

Таким образом, все многообразие существующих биопротезов возможно представить в виде нижеследующих классификаций.

Классификация по материалу запирающих элементов

По материалу запирающих элементов выделяют: 1) ксеноаортальные и 2) ксеноперикардальные биопротезы [18].

Как уже упоминалось выше, биопротезы, изготовленные из иных ксеноматериалов (широкая фасция бедра, твердая мозговая оболочка и пр.), не упомянуты по причине отсутствия клинически значимых результатов имплантаций.

Современные ксеноперикардальные биопротезы, в свою очередь, подразделяются на конструкции с традиционным размещением запирающих элементов (внутри каркаса) и с внешним размещением запирающих элементов [6].

Классификация биопротезов по конструкции

По конструкции выделяют: 1) биопротезы, помещенные на опорный каркас; 2) бескаркасные; 3) полукаркасные биопротезы – конструкции такого вида, в которых каркас присутствует как конструктивная единица [31]. Однако функционально после имплантации биопротеза каркасная роль переходит к структурным элементам нативного корня аорты [23, 24].

Классификация биопротезов по виду фиксирующего агента

В настоящее время практически монополюсно пред-

ставлены биопротезы, фиксированные в глутаровом альдегиде, внедренном в клиническую практику в конце 1960-х гг. группой А. Carpentier [27]. Несколько «разбавляет» это единообразие продукция ЗАО «Неокор» (Кемерово), где с этой целью использован диглицидиловый эфир этиленгликоля [30].

Классификация биопротезов по способу имплантации

По способу имплантации выделяются:

- Традиционная (шовная, хирургическая) имплантация (SAVR).

- Бесшовные клапаны ускоренной имплантации (SRDV). Как правило, такие биопротезы не являются абсолютно бесшовными, а при имплантации используется небольшое количество направляющих швов (обычно до трех).

- Транскатетерно имплантируемые клапаны – истинно бесшовные конструкции, предназначенные для транскатетерной имплантации биопротезов. Внутри этой группы идет подразделение на баллон-расширяемые и самораскрывающиеся биопротезы [6].

Классификация биопротезов по поколениям

Не последним по значению является крайне дискуссионное подразделение биопротезов по поколениям. Парадоксально, но часто встречающееся в современной научной литературе такое подразделение никак не систематизировано и в основном касается генераций биопротезов одного производителя. Одна из попыток систематизировать прогресс в клапанном биопротезировании была предпринята в 2012 г. Л.С. Барбарашем и И.Ю. Журавлевой [30], о чем было сказано выше. Необходимо отметить, что при всей своей полноте и всесторонности эта классификация была предложена еще до широкого распространения транскатетерной технологии клапанной имплантации, совершившей (в буквальном смысле слова) революцию в хирургии пороков сердечных клапанов. В связи с этим в эпоху доминирования данной технологии имеет смысл модифицировать представление о поколениях клапанных биопротезов, а также сделать попытку спрогнозировать дальнейшие тенденции их развития. Неоднозначность классифицирующих признаков позволяет использовать два подхода: технологический и временной. Сразу необходимо оговориться, что ни тот, ни другой не позволяют провести четкую демаркацию между генерациями ксеноклапанов, однако каждый из них имеет внутреннюю логику и может быть обоснованно использован в соответствии с имеющимися целями. И если технологический подход позволяет проследить именно эволюцию способов повышения долговечности и эффективности биопротезов, то временная стратификация позволяет понять, совокупность каких именно конструктивных вариантов способствовала расширению внедрения биопротезов в способы коррекции клапанной болезни сердца.

Технологически можно выделить следующие поколения биопротезов:

I поколение (ранние разработки). В ранних биопротезных клапанах в основном использовались натуральные ткани корня аорты, зафиксированные глутаральдегидом при высоком давлении, такие как нативные (цельные) свинные или бычьи клапаны [19], жесткие нефизиологические каркасы [19, 20, 32]. Проведенные исследования

выявили проблемы с кальцификацией и ограниченную долговечность клапана [33–36].

II поколение (улучшенная конструкция и материалы). В этом поколении биопротезов улучшены методы фиксации (низкое или нулевое давление в сниженных концентрациях глутарового альдегида [37]), усовершенствованы конструкции каркасов (отказ от полипропилена [7]), разработаны комбинированные (составные) конструкции запирательных элементов из нативных створок аортального клапана свиньи для исключения мышечного основания правой створки [38], улучшены методы прекондиционирования ксеноткани [17], появился первый широкий опыт использования ксеноперикарда для конструкции запирательных элементов [39]. Результатом этих инноваций явилась повышенная прочность и снижение частоты первичной тканевой дегенерации по сравнению с более ранними моделями [40].

III поколение (передовые технологии). На этом этапе были внедрены современные физиологичные каркасы, либо полукаркасные и бескаркасные конструкции биопротезов, в том числе с быстрой бесшовной фиксацией. Стало преобладать использование ксеноперикарда для материалов и улучшенные конструкции клапанов, что привело к повышению производительности и долговечности изделий [11, 42]. В ряде обсервационных исследований показана большая долговечность ксеноперикардальных биопротезов по сравнению с ксеноаортальными при меньшем количестве реопераций [42]. Значительное увеличение долговечности клапана и улучшение результатов лечения пациентов были продемонстрированы в рандомизированных исследованиях. Так, в классических сериях T. Bourguignon и соавт. [28, 29] показали более чем 90% свободы от реопераций у реципиентов биопротезов в возрасте 70 лет и старше в сроки, превышающие 15 лет.

IV поколение (перспективные инновации) хирургически имплантируемых биопротезов увидело свет уже в период стремительно набирающих популярность транскатетерных имплантаций биопротезов, которые не являются предметом данной работы, но их появление в широкой клинической практике не могло не оказать влияния и на «классические» клапанные биопротезы. Основными классифицирующими факторами, как и для предыдущих поколений, следует считать применение передовых (и разработку перспективных) ксеногенных материалов (перикарда) для конструкции запирательных элементов и новые конструкции каркасов, адаптированные к перспективе установки в них транскатетерных биопротезов по принципу «клапан-в-клапан» в случае развития дисфункции створочного аппарата [43].

Ожидается, что перспектива использования генетически модифицированных животных без антигена Gal (альфа 1, 3-галактозилтрансфераза ген-нокаут) для изготовления биопротезов поможет снизить проявления или совсем избежать процессов первичной тканевой дегенерации. Такие животные будут обладать генами, которые не будут вызывать воспаление и тромбоз при имплантации клапанов, изготовленных из полученного от них биоматериала. Однако применение этой технологии, несомненно, увеличит стоимость всей цепочки от изготовления до имплантации биологического клапана, которая уже считается дорогостоящей операцией в развивающихся странах [18, 44, 45].

К IV поколению могут быть отнесены биопротезы Aulus (Medtronic) и Inspiris Resilia (Edwards LifeSciences).

Клапан Aulus представляет собой каркасный биопротез, изготовленный из бычьего перикарда, доступный для аортальной позиции. Клапан Inspiris Resilia также является каркасным биопротезом с запирательными элементами из бычьего перикарда и применяется как в аортальной, так и в митральной позиции. Его особенностью является уникальная конструкция каркаса, которая позволяет при его дегенерации и имплантации «клапан-в-клапан» использовать транскатетерный биопротез наибольшего диаметра за счет возможности дополнительного расширения при баллонной дилатации, о чем пойдет речь ниже.

В целом, каркасы хирургически имплантируемых биопротезов IV поколения адаптированы к транскатетерным технологиям «протез-в-протез» для достижения максимального эффекта при повторных процедурах на клапане при дисфункции первично хирургически имплантированного биопротеза. Как отмечалось выше, ярким примером такого подхода может служить биопротез Inspiris Resilia (Edwards LifeSciences) [21], каркас которого имеет зоны запрограммированной деформации в области комиссур и надиров створок, которые способны расширять его под воздействием баллона высокого давления и имплантировать новый биопротез максимально возможного диаметра по технологии «клапан-в-клапан».

Информация о долговечности функционирования новых биопротезов IV поколения крайне скудна. Исследования Aulus PERIGON [46] и Inspiris resilia COMMENCE [47] на сегодняшний день являются самыми крупными рандомизированными контролируемые исследованиями, которые оценивали безопасность и эффективность двух новых биопротезов: Aulus (Medtronic) и Inspiris Resilia (Edwards) соответственно. Оба исследования включали пациентов, которым проводилась замена аортального клапана по поводу тяжелого аортального стеноза или регургитации.

Исследование Aulus PERIGON [46] включало 1 118 пациентов со средним периодом наблюдения 3 года. Оно показало, что клапан Aulus был безопасен и эффективен, летальность составляла 1,8%, частота инсульта 1,4%, общее количество клапан-зависимых осложнений 2,4%. В исследовании Inspiris resilia COMMENCE [47] участвовали 694 пациента, а среднее время наблюдения составило 4,3 года. Исследование подтвердило, что биопротез Inspiris Resilia также безопасен и эффективен, частота смертности составляет 1,2%, инсульта 1,6%. При этом уровень клапан-зависимых осложнений оказался существенно ниже (0,1%).

В данных исследованиях продемонстрировано, что у обоих клапанов были схожие гемодинамические характеристики и клинические результаты. Однако было обнаружено, что клапан Inspiris Resilia имеет более низкие показатели парапротезной регургитации. Edwards заявляет, что рассчитывает на большую долговечность своего биопротеза (20–25 лет) с его новой антикальцификационной обработкой Resilia. На данный момент доступны пятилетние результаты применения обоих клапанов, и последующие результаты ожидаются через 10 лет. Результаты этих исследований показывают, что выбор клапана будет зависеть от индивидуальных факторов пациента, таких как его возраст, здоровье и уровень активности.

Однако следует подчеркнуть, что доказательная база о влиянии антикальциевой обработки на долговечность функционирования биопротеза и его свободы от первичной тканевой дегенерации для этого поколения биопротезов также отсутствует.

Другой классифицирующий признак поколений хирургически имплантируемых биопротезов – это их место в мировых трендах коррекции клапанной болезни сердца. Очевидно, что этапными точками здесь могут служить следующие критерии, которые можно условно назвать «перекрестами».

I поколение – это время от момента внедрения в клиническую практику первых биопротезов до так называемого «первого перекреста» – момента, когда совокупное количество имплантируемых биопротезов превысило таковое для механических биопротезов (ориентировочно середина–конец 1990-х) [40].

II поколение охватывает временной промежуток от первого до второго «перекреста» и характеризуется доминированием именно хирургически имплантируемых биопротезов, качество которых обеспечивает их удовлетворительное функционирование даже у пациентов относительно молодого возраста [28, 29]. Так называемый «второй перекрест» характеризуется преобладанием транскатетерных клапанных имплантаций над изолированными хирургическими имплантациями (приблизительно 2015–2016 гг.) либо над всеми клапанными процедурами (приблизительно 2018 г.) (данные регистра EACTS из открытых источников).

III поколение включает период от «второго перекреста» до настоящего времени. Об особенностях конструкций, применяемых в этот временной промежуток биопротезов, было сказано выше. Характеризует этот период относительное уменьшение количества хирургически имплантируемых биопротезов (впрочем, как и механических) и нацеленность на их использование преимущественно для имплантации относительно молодым пациентам с низким хирургическим риском, либо при дисфункции катетерно имплантированных биопротезов в случае невозможности применения транскатетерной технологии «протез-в-протез» [48–50].

Заключение

Несмотря на развитие транскатетерных технологий, хирургически имплантируемые биопротезы будут востребованы в качестве внутрисердечных имплантатов еще длительное время. Необходимы дополнительные разработки в поисках идеального материала, конструкции клапана и большей долговечности. Следует признать, что само понятие «биопротез сердечного клапана» ожидает трансформация, вызванная развитием и внедрением в клиническую практику биоинженерных технологий, которые могут привести к отказу от существующих способов производства и применения биополимеров (забор у животных и фиксация / стерилизация / хранение в глицерин-альдегиде или аналогичном агенте). Появление новых технологий (синтетические, комбинированные биопротезы и клапаны, созданные на основе перспективных технологий тканевой инженерии) также влияют на это понятие, и первые результаты применения тканевых клапанов Edwards и Medtronic нового поколения являются многообещающими.

Синтетические протезы изготавливаются из искусственных материалов, таких как полиуретан или титан. Для них характерны высокая долговечность и низкий риск биологического отторжения, но имеются и недостатки, такие как повышенный риск тромбообразования. Комбинированные протезы сочетают элементы биологических и синтетических материалов для достижения оптимальных

свойств гемодинамики и тромбозостойчивости. Инновационные тканевые и клеточные протезы включают конструкции, созданные из клеток пациента или с использованием биопринтинга. Эти технологии направлены на создание протезов, которые идеально соответствуют анатомии пациента и минимизируют риск отторжения. Такие клапаны, вероятно, будут более прочными, менее склонными вызывать осложнения и более простыми для имплантации.

На распространенность и выбор хирурга и пациента в пользу биопротеза уже сейчас оказывает существенное влияние то, что процедура «клапан-в-клапан» после нескольких лет имплантации тканевого клапана может быть выполнена безопасно. В результате биопротезные клапаны сердца по-прежнему будут вариантом выбора для пациентов с соответствующими заболеваниями.

Литература / References

- Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.* 2005;5:685–694. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X)
- Pezzella A.T. International cardiac surgery: a global perspective. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002;14:298–320. <https://doi.org/10.1053/stcs.2002.0140298>
- Zilla P., Brink J., Human P., Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials.* 2008;29(4):385–406. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.09.033>
- Russo M., Taramasso M., Guidotti A., Pozzoli A., Von Segesser L.K., Nietlisbach F. et al. The evolution of surgical valves. *Cardiovascular medicine.* 2017;20(12): 285–292. <http://doi.org/10.4414/cvm.2017.00532>
- Angell W.W., Angell J.D., Sywak A. The tissue valve as a superior cardiac valve replacement. *Surgery.* 1977;82(6):875–887. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/401529/> (07.04.2025).
- Leon M., Smith C., Mack M., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Mack M., Leon M., Thourani V., Makkar R., Kodali S.K., Russo M. et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Binet J.P., Duran C.G., Carpentier A. Heterologous aortic valve transplantation. *The Lancet.* 1965;2(7425):1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)92287-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)92287-7)
- Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А. Оптимизация биологического протеза клапана сердца «Юнилайн»: новые инструменты улучшения функции. *Российский журнал биомеханики.* 2024;28(1):10–22. URL: <https://sciup.org/optimizacija-biologicheskogo-protaza-klapana-serdca-junilajnnovye-instrumenty-146282930> (07.04.2025).
- Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A. Optimization of the biological heart valve prosthesis “Uniline”: new tools for improving function. *Russian Journal of Biomechanics.* 2024;28(1):10–22. (In Russ.).
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T. et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plastic system in aortic valve disease. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12(4):550–553. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.253682>
- Vilela Batista R.J., Dobrianskij A., Comazzi M. Jr., Lessa Neto L.T., Rocha G. Sartori F. et al. Clinical experience with stentless pericardial aortic monopatch for aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987;93(1):19–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796028/>
- Ross D.N. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962;2(7254):487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(62\)90345-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)90345-8)
- Barrat-Boyes B. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax.* 1964;19(2):131–150. <https://doi.org/10.1136/thx.19.2.131>
- Heimbecker R.O., Baird R.J., Lajos R.Z., Varga A.T., Greenwood W.F. Homograft replacement of the human mitral valve: a preliminary report. *Can. Med. Assoc. J.* 1962;86(18):805–809. PMID: 13906027.
- Малиновский Н.Н., Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л. Биологические протезы клапанов сердца. М.: Медицина; 1988:256. ISBN 5-225-00165-3.
- Malinovsky N.N., Konstantinov B.A., Dzemeshevich S.L. Biological

- prostheses of heart valves. Moscow: Medicine; 1988:256. (In Russ.). ISBN 5-225-00165-3.
16. Kumar D. Evolution of bioprosthetic valves, where we are heading. *International Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2023;9(5):63–66. <https://doi.org/10.11648/j.ijcts.20230905.11>
 17. Bartek I.T., Holden M.P., Ionescu M.I. Frame-mounted tissue heart valves: technique of construction. *Thorax*. 1974;29(1):51. <https://doi.org/10.1136/thx.29.1.51>
 18. Carpentier A., Blondeau P., Laurens B., Hay A., Laurent D., Dubost C. Mitral and tricuspid valve replacement with frame-mounted aortic heterografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1968;56(3):388–394. PMID: 5692507.
 19. Franzese I., Francica A., Tropea I., Tonelli F., San Biagio L., Luciani G.B. et al. Edwards INSPIRIS RESILIA valve for aortic valve replacement achieves acute reverse remodelling of the left ventricle and maintains excellent hemodynamic profile after 1 year in young adults. *Structural heart*. 2020;4(S1):106. <http://dx.doi.org/10.1080/24748706.2020.1717231>
 20. Murashita T., Okada Y., Kanemitsu H., Fukunaga N., Konishi Y., Nakamura K. et al. Efficacy of stentless aortic bioprosthesis implantation for aortic stenosis with small aortic annulus. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;63(6):446–451. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1389106>
 21. Doss M., Risteski P., Wood J.P., Wimmer-Greinecker G., Moritz A. In-vivo evaluation of the BioPhysio™ valve prosthesis in the aortic position. *Journal of Heart Valve Disease*. 2008;17(1):105–109. PMID: 18365577.
 22. Евтушенко А.В., Лебедев Д.И., Барбараш Л.С., Сизова И.Н., Лебедев Д.И., Дуванов М.К. и др. Непосредственные результаты применения биологического полукаркасного протеза «ТиАра» и каркасного биологического протеза «ЮниЛайн»: анализ propensity score matching. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S):75–87. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-75-87>
 23. Евтушенко А.В., Лебедев Д.И., Барбараш Л.С., Сизова И.Н., Лебедев Д.И., Дуванов М.К. et al. Immediate results of the use of the biological semi-frame prosthesis “Tiara” and the frame biological prosthesis “UniLine”: propensity score matching analysis. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2022;11(4S):75–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-75-87>
 24. Астапов Д.А. Биологические протезы при хирургическом лечении клапанных пороков сердца у взрослых больных. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.26. Новосибирск: 2012:337; 24 ил. URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005092314/ (03.04.2025).
 25. Астапов Д.А. Biological prostheses in surgical treatment of valvular heart defects in adult patients. Dissertation for Doctor of Medical Sciences: 14.01.26. Novosibirsk; 2012:361 (In Russ.). URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005092314/ (03.04.2025).
 26. Buch W.S., Kosek J.C., Angell W.W., Shumway S.E. Deterioration of formalin-treated aortic valve heterografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1970;60(5):673–682. PMID: 5475219.
 27. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L., Carpentier S., Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1969;58(4):467–483. PMID: 5344189.
 28. Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.L., Loardi C., Mirza A., Marchand M., Marchand M. et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(5):2004–2011.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.050>
 29. Bourguignon T., El Khoury R., Candolfi P., Loardi C., Mirza A., Boulanger-Lothion J. et al. Very long-term outcomes of the Perimount aortic valve in patients aged 60 or younger. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100:853–859. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.03.105>
 30. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(1):4–11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>
 31. Барбараш Л.С., Zhuravleva I.Yu. Evolution of bioprosthetic heart valves: achievements and problems of two decades. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2012;(1):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>
 32. Freitas-Ferraz A., Tirado-Conte G., Dagenais F., Ruel M., Al-Atassi T., Dumont E. et al. Aortic stenosis and small aortic annulus clinical challenges and current therapeutic alternatives. *Circulation*. 2019;139:2685–2702. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038408>
 33. Hannah E., Reis K.L. Current status of porcine heterograft prostheses. *Circulation*. 1976; 53(54(Suppl_3)):27. PMID: 1033047.
 34. Platt M.R., Mills L.J., Estrera A.S., Hillis L.D., Buja L.M., Willerson J.T. Marked thrombosis and calcification of porcine heterograft valves. *Circulation*. 1980;62(4):862–869. <https://doi.org/10.1161/01.cir.62.4.862>
 35. Magilligan D.J. Jr., Lewin J.W. Jr., Jara F.M., Lee M.W., Alam M., Riddle J.M. et al. Spontaneous degeneration of porcine bioprosthetic valves. *Ann. Thorac. Surg.* 1980;30:259. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)61254-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)61254-4)
 36. Oyer P.E., Miller D.C., Stinson E.B., Reitz B.A., Moreno-Cabral R.J., Shumway N.E. Clinical durability of the Hancock porcine bioprosthetic valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980;80:824. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)37688-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)37688-3)
 37. Carpentier A., Deloche A., Relland J., Fabiani J.N., Forman J., Camilleri J.P. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1974;68(5):771–782. PMID: 4214526.
 38. Imamura E., Wada J. Open aortic bioprosthesis at zero pressure. A new concept in glutaraldehyde fixation of tissue valve. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1980;21(5):617–624. PMID: 7451570.
 39. Rossiter S.J., Miller D.C., Stinson E.R., Oyer P.E., Reitz B.A., Moreno-Cabral R.J. Hemodynamic and clinical comparison of the Hancock modified orifice and standard orifice bioprostheses in the aortic position. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980;80(1):54–60. PMID: 7382536.
 40. Ionescu M.I., Tandon A.P., Maury D.A., Abid A. Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1977;73(1):31–42. PMID: 831009.
 41. Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., Sikora J.A., Griffith B.P., Gammie J.S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(1):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.015>
 42. Ionescu M.I. In The Beginning... Conception, Construction and Clinical Use of the First Pericardial Valve. In: The pericardial heart valve. The Odyssey of a Continuously Evolving Concept, 1971–2014. London: Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland; 2014:1–35. URL: <https://www.ctsnet.org/sites/default/files/images/Pericardial%20web%20res%20final.pdf> (04.04.2025).
 43. Jamieson W.R.E., Germann E., Apurth M.R., Neville P.H., Marchand M.A., Fradet G.J. 15-year comparison of CE Supra-Annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2006;14(3):200–205. <https://doi.org/10.1177/021849230601400306>
 44. Kumar T., Singh A., Thakre S., Acharya S., Shukla S., Kumar S. Scientific evolution of artificial heart valves: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(7):e42131. <https://doi.org/10.7759/cureus.42131>
 45. Cooper D.K. How important is the anti-Gal antibody response following the implantation of a porcine bioprosthesis? *J. Heart Valve Dis.* 2009;18(6):671–672. PMID: 20099716.
 46. Manji R.A., Menkis A.H., Ekser B., Cooper D.K. The future of bioprosthetic heart valves. *Indian J. Med. Res.* 2012;135(2):150–151. PMID: 22446853.
 47. Klautz R.J.M., Kappetein A.P., Lange R., Dagenais F., Labrousse L., Bapat V. et al. Safety, effectiveness and haemodynamic performance of a new stented aortic valve bioprosthesis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;52(3):425–431. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx066>
 48. Bavaria J.E., Griffith B., Heimansohn D.A., Rozanski J., Johnston D.R., Bartus K. et al. COMMENCE Trial Investigators. Five-year outcomes of the COMMENCE trial investigating aortic valve replacement with RESILIA tissue. *Ann. Thorac. Surg.* 2023;115(6):1429–1436. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.12.058>
 49. Jabbour R.J., Mikhail G.W. Valve durability – is this the Achilles' heel of TAVI? *EuroIntervention*. 2019;14(15):e1544–e1547. <https://doi.org/10.4244/EIJV14I15A263>
 50. Ler A., Ying Y.J., Sazzad F., Choong A.M.T.L., Kofidis T. Structural durability of early-generation transcatheter aortic valve replacement valves compared with surgical aortic valve replacement valves in heart valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020;15(1):127. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01170-7>
 51. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Y., Glushkova T.V., Nyshtaev D.V., Kudryavtseva Yu.A., Savrasov G.V. Xenopericardial graft selection for valve apparatus of transcatheter heart valve bioprosthesis *Biomedical Engineering*. 2016;49(5):253–257. <https://doi.org/10.1007/s10527-016-9543-0>



Информация о вкладе авторов

Евтушенко А.В., Шабалдин А.В. – концепция и дизайн работы, написание статьи; Евтушенко А.В. – окончательная правка статьи; Евтушенко А.В., Шабалдин А.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Евтушенко Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, старший преподаватель научно-образовательного отдела, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия (в настоящее время – главный врач, Томская областная клиническая больница, Томск, Россия), e-mail: ave@kemcardio.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8475-4667>.

Шабалдин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория пороков сердца, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: weit2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>.

Поступила 30.10.2024;
Отправлена на доработку 09.07.2025;
Повторная рецензия получена 11.09.2025;
принята к публикации 24.09.2025.

Information on author contributions

Evtushenko A.V., Shabaldin A.V. – study concept and design, article writing, approval of the final version of the article; Evtushenko A.V. – final revision of the article.

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

Information about the authors

Aleksey V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: ave@kemcardio.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8475-4667>.

Andrey V. Shabaldin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Heart Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: weit2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>.

Received 30.10.2024;
Submitted for revision 09.07.2025;
Re-review received 11.09.2025;
Accepted for publication 24.03.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-19-27>
УДК 616.132.2-007.271:612.151]-07

Диагностическая ценность определения фракционного резерва кровотока: внимание, реология крови!

Бессонов И.С.¹, Стародумов И.О.², Шадрин А.А.¹, Махаева К.Е.²,
Микушин П.В.^{2, 3}, Муравьев А.В.⁴, Честухин В.В.⁵, Бляхман Ф.А.^{2, 6}

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина Министерства образования и науки Российской Федерации (УрФУ), 620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

³ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (МФТИ), 141701, Российская Федерация, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9

⁴ Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского (ЯГПУ им. К.Д. Ушинского), 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Республиканская, 108/1

⁵ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ), 129090, Российская Федерация, Москва, пл. Б. Сухаревская, 3

⁶ Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (УГМУ Минздрава России), 620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Аннотация

Оценка гемодинамической (функциональной) значимости стеноза коронарных артерий (КА) приобретает ключевую роль в выборе тактики лечения ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим широкое распространение получили инвазивные методы оценки функциональной значимости стенозов, основанные на катетеризации артерий в ходе ангиографического обследования пациентов. Для этой цели также стали использоваться диагностические технологии, совмещающие возможности коронарной ангиографии и математического моделирования гемодинамики в сосудах. Настоящая работа представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный проблеме оценки гемодинамической значимости стенозов КА при ИБС с помощью метода определения фракционного резерва кровотока (ФРК). В материалах представлены сведения о биофизической основе метода определения ФРК, особенностях практического применения и диагностической ценности. При этом существенное внимание уделено реологическим свойствам крови и особенно ее интегральной характеристике – динамической вязкости. Поскольку она является основой гемодинамического сопротивления кровотока, особенно в регионарных сосудах и микроциркуляции, этот фактор может оказывать влияние на интерпретацию результатов оценки значимости коронарных стенозов.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца; стеноз коронарных артерий; гемодинамическая значимость стеноза; фракционный резерв кровотока; реология крови; реваскуляризация миокарда.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 22-71-10071 «Гемореологическое моделирование течений в коронарных артериях для нужд персонифицированной диагностики и лечения ишемической болезни сердца»).
Для цитирования:	Бессонов И.С., Стародумов И.О., Шадрин А.А., Махаева К.Е., Микушин П.В., Муравьев А.В., Честухин В.В., Бляхман Ф.А. Диагностическая ценность определения фракционного резерва кровотока: внимание, реология крови! <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-19-27

Diagnostic value of the fractional flow reserve: attention, blood rheology!

Bessonov I.S.¹, Starodumov I.O.², Shadrin A.A.¹, Makhaeva K.E.²,
Mikushin P.V.^{2,3}, Muravyov A.V.⁴, Chestukhin V.V.⁵, Blyakhman F.A.^{2,6}

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRCM), 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Ural Federal University, 19, Mira Str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

³ Moscow Institute of Physics and Technology, 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation

⁴ Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, 108/1, Republicanstraya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

⁵ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 3, B. Sykharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, 3, Repin Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

Abstract

Assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis has become crucial in determining the treatment strategy for coronary artery disease (CAD). Consequently, invasive methods for evaluating the functional significance of stenosis have become widely used. Additionally, diagnostic technologies that combine coronary angiography and mathematical modeling of coronary flow have also been employed for this purpose.

This paper presents an analytical review of the assessment of the functional significance of coronary artery stenosis using the fractional flow reserve (FFR) method. The review covers the fundamental aspects of the FFR method, its practical application, and its diagnostic value. Significant attention is given to blood rheology, particularly dynamic viscosity. Since dynamic viscosity is a key determinant of hemodynamic resistance to blood flow, especially in microcirculation, this factor can influence the interpretation of the results in coronary stenosis assessment.

Keywords:	coronary artery disease; coronary artery stenosis; hemodynamic significance of stenosis; fractional blood flow reserve; blood rheology; myocardial revascularization.
Funding:	this work was supported by the Russian Science Foundation (RSF grant No. 22-71-10071 "Hemorheological modeling of flows in coronary arteries for the needs of personalized diagnosis and treatment of coronary heart disease").
For citation:	Bessonov I.S., Starodumov I.O., Shadrin A.A., Makhaeva K.E., Mikushin P.V., Muravyov A.V., Chestukhin V.V., Blyakhman F.A. Diagnostic value of the fractional flow reserve: attention, blood rheology! <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-19-27

Введение

В последние годы подходы к лечению стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС) значительно изменились. Это связано с совершенствованием оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), а также методов интервенционной кардиологии. В частности, стало очевидным, что не все стенотические поражения коронарных артерий (КА) требуют проведения реваскуляризации миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или операции аортокоронарного шунтирования [1]. Важно дополнить, что коррекция стенотических поражений КА, не являющихся причиной ишемии миокарда, положительно не влияет на состояние и прогноз пациента [2], поэтому оценка гемодинамической (функциональной) значимости стеноза КА приобретает ключевую роль в выборе тактики лечения ИБС.

Определение гемодинамически значимых поражений КА, вызывающих ишемию сердечной мышцы, возможно с помощью неинвазивных нагрузочных тестов под контролем эхокардиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или магнитно-резонансной

томографии [3, 4]. Однако в ряде случаев проведение этих тестов может быть недоступно для пациентов из-за противопоказаний, сложной коронарной анатомии и других медицинских соображений [5].

В последнее время для принятия решения о реваскуляризации миокарда широко применяются инвазивные методы оценки функциональной значимости стенозов, которые проводятся во время ангиографического обследования пациентов [6]. Также для этого стали использоваться диагностические технологии, совмещающие возможности коронарной ангиографии и математического моделирования гемодинамики в сосудах. По сути, определение функциональной значимости стеноза предполагает количественную оценку вклада сужения КА на объемный кровоток (количество крови за единицу времени), обеспечивающий кровоснабжение соответствующей зоны миокарда.

Соппротивление кровотоку в сосуде можно условно разделить на две составляющие: взаимодействие потока крови со стенками сосуда и внутреннее трение крови. Часто предполагается, что межслойное трение в крови

является постоянной величиной, которой в конечном счете можно пренебречь. Это допущение подразумевает, что изменение сопротивления КА при ИБС главным образом связано с геометрией стеноза. На основании этого формулируется тактика лечения пациента, которая основывается на понимании гемодинамической значимости атеросклеротического поражения артерии. Однако в реальности физико-химический состав и реологические показатели крови у разных пациентов могут существенно варьировать. Следовательно, вклад этих факторов в особенности течения крови в артериях должен быть учтен при оценке функциональной значимости стеноза.

На сегодняшний день наиболее доказанным и широко используемым подходом для оценки функциональной значимости стеноза является метод определения фракционного резерва кровотока (ФРК, "Fractional Flow Reserve – FFR"). Этот метод был предложен в конце прошлого столетия, обычно он применяется во время проведения коронарографии путем измерения градиента давления на стенозе в условиях индуцированной гиперемии сосудов сердца [7].

Вместе с тем в современной литературе появляются сведения о возможных ограничениях в интерпретации результатов ФРК, связанных с влиянием реологии крови на информативную ценность этого диагностического показателя.

Цель настоящего обзора: обратить внимание специалистов на потенциальные источники ошибок ФРК, природа которых сопряжена с вязкоупругими свойствами крови.

Был проведен анализ значительного числа научных публикаций, индексированных в ведущих международных и российских базах данных: Web of Science, Scopus, Pubmed и eLibrary. Поиск релевантной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам и словосочетаниям: фракционный резерв кровотока, гемореологические свойства крови, ишемическая болезнь сердца, стеноз коронарных артерий, гемодинамическая значимость стеноза, реваскуляризация миокарда. В итоге в обзоре нашли отражение 49 публикаций, в числе которых 23 оригинальные статьи, 20 обзоров литературы, 6 работ с данными метаанализов.

Фракционный резерв кровотока: физические основы и клиническое применение

Теоретическое обоснование метода базируется на законе Ома, согласно которому при наличии постоянного сопротивления (R) градиент давления в цепи пропорционален потоку (Q): $R = P/Q$. Следовательно, поток крови может быть представлен отношением разности давлений в коронарной системе к ее сопротивлению. ФРК можно выразить следующим образом:

$$\text{ФРК} = \frac{Q_S^{\max}}{Q_N^{\max}} = \frac{(P_d - P_v)/R_S^{\max}}{(P_a - P_v)/R_N^{\max}},$$

где $Q_S^{\max}$ – поток на участке стеноза; $Q_N^{\max}$ – нормальный поток в отсутствии стеноза; P_a – аортальное давление; P_d – дистальное давление в артерии за стенозом; P_v – венозное давление; $R_S^{\max}$ – сопротивление кровотоку

при стенозе; $R_N^{\max}$ – сопротивление кровотоку без стеноза.

Поскольку измерения давления перед стенозом и за ним проводятся при максимально возможной гиперемии, индуцированной специфическими вазодилататорами гладкой мускулатуры КА (аденозин, папаверин и другие), сопротивления кровотоку $R_S^{\max}$ и $R_N^{\max}$ можно считать минимальными, и, следовательно, ими можно пренебречь. Кроме того, значение P_v по сравнению с величинами P_a и P_d пренебрежимо мало, поэтому уравнение для определения ФРК приобретает вид отношения давления за стенозом к аортальному давлению (P_d/P_a).

Таким образом, ключевым звеном в методологии определения функциональной значимости стеноза с помощью ФРК является создание эффективной гиперемии, позволяющей минимизировать сопротивление кровотоку. Эффективность ФРК в качестве маркера ишемии миокарда была протестирована в ходе скинтиграфических исследований на животных, где результаты радиоизотопного исследования были сопоставлены с данными прямого измерения кровотока в КА, выполненного с использованием электромагнитного датчика потока [8]. В целом, технология ФРК позволяет охарактеризовать с определенной степенью точности нарушение кровотока, вызванного стенозом¹.

На рисунке 1 в качестве примера приведены три случая рентгеноконтрастной визуализации стенозов КА, для каждого из которых была выполнена процедура определения ФРК. Сравнение результатов ФРК с данными визуальной оценки степени стеноза демонстрирует диагностическую ценность гиперемического показателя. Действительно, в одном случае (рис. 1, крайний левый столбец) при ангиографически выраженном стенозе 75% определялся ФРК 0,82. То есть сужение КА лимитирует кровоток только на 18% от максимально возможного и является гемодинамически незначимым.

Напротив, для случая, изображенного в крайнем правом столбце на рисунке 1, ангиографически пограничный стеноз 30–50% почти в два раза больше лимитирует максимальный коронарный кровоток в сравнении с первым случаем (ФРК – 0,76 против 0,82) и является гемодинамически значимым. Пример в центре рисунка 1 иллюстрирует ситуацию, когда ангиографическая значимость стеноза совпадает с оценкой ФРК (стеноз 90%, ФРК – 0,68).

Представленные данные наглядно показывают, что определение гемодинамической значимости стеноза КА, согласно данным ангиографии, может существенным образом отличаться от оценки ФРК. Диагностическая ценность ФРК тестировалась в ряде клинических исследований. Изначально порог ФРК для функционально значимого стеноза был установлен на уровне 0,75 [9]. Используя этот порог, исследование DEFERR (Deferral Versus Performance of PTCA in Patients without Documented Ischemia) показало, что пациентам с функционально незначимым стенозом (ФРК больше 0,75) ЧКВ не приносит пользы [10]. В более позднем исследовании [11] порог ФРК был установлен на уровне 0,80. Также было показано, что пороговое значение ФРК меньше 0,75 обладает более высокой специфичностью в корреляции с индуцируемой ишемией, тогда как пороговое значение ФРК

¹ Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-46>

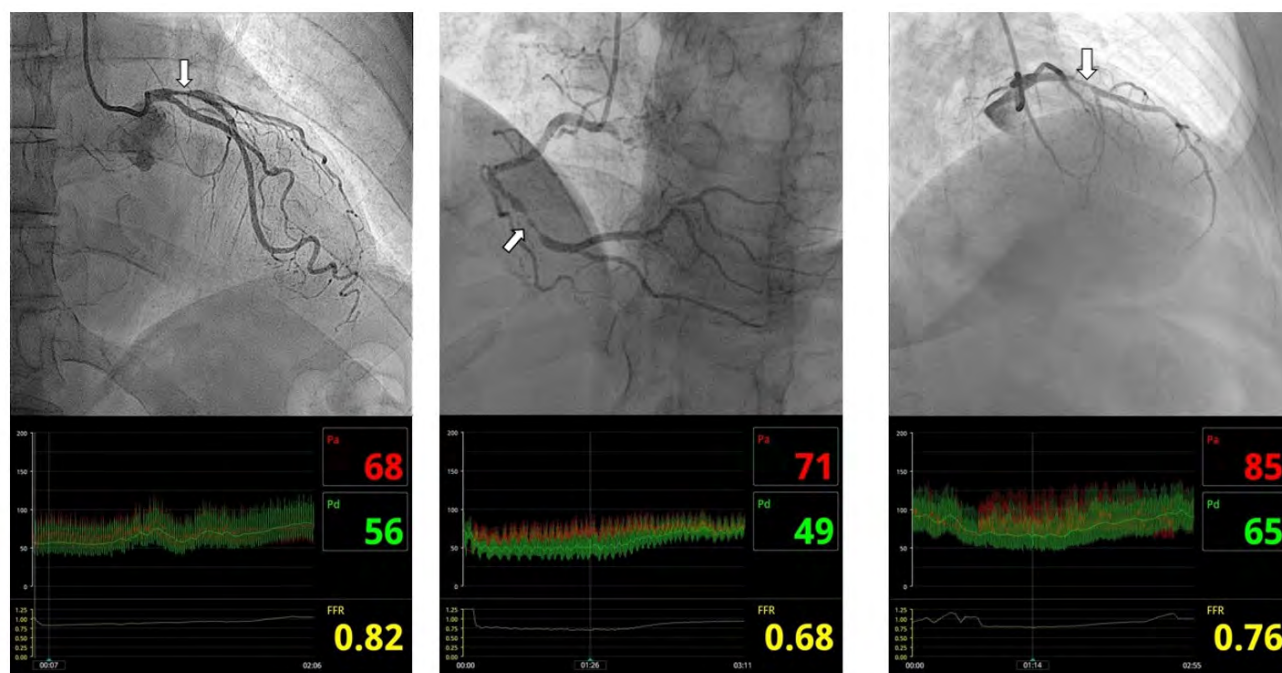


Рис. 1. Результаты ангиографического обследования с измерением фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца (собственные результаты, пояснения в тексте)

Примечание: верхняя панель – данные коронарографии (аппарат Azurion 7, Philips, США), нижняя панель – данные ФПК (аппарат Volcano S5, Philips, США). Степень стенозов (указано стрелками) определялась по стандартной методике в проекциях (слева направо): LAO 0° CAUD 0°; LAO 30° CRAN 30°; RAO 30° CRAN 30°. Pa – давление крови в устье артерии, Pd – давление за стенозом, FFR – фракционный резерв кровотока.
Fig. 1. Results of an angiographic examination with measurement of FFR in patients with coronary artery disease (own results, explanations in the text)
Note: the upper panel shows coronary angiography data (Azurion 7 system, Philips, USA), and the lower panel shows FFR data (Volcano S5 system, Philips, USA). The degree of stenosis (indicated by arrows) was assessed using the standard methodology in the following projections (from left to right): LAO 0° CAUD 0°; LAO 30° CRAN 30°; RAO 30° CRAN 30°. Pa represents aortic pressure, Pd denotes pressure distal to the stenosis, and FFR – for fractional flow reserve.

больше 0,80 демонстрирует наибольшую чувствительность в этой же корреляции [12].

Неправильная интерпретация гемодинамической значимости стеноза может привести к неадекватным клиническим решениям и негативно повлиять на исходы лечения пациентов. В исследовании FAME 2 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) проверялась гипотеза о большей эффективности ЧКВ в сопровождении ФПК по отношению к ОМТ. Исследование было досрочно остановлено после включения 1 220 пациентов в связи с достижением статистически значимых различий между группами по частоте развития неблагоприятных событий. Так, в группе ЧКВ на основе оценки ФПК и в группе ОМТ такие исходы развились у 4,3 и 12,7% больных соответственно (отношение риска – 0,32 при 95% доверительном интервале от 0,19 до 0,53; $p < 0,001$). В то же время исследование показало, что при отсутствии функционально значимых стенозов КА прогноз для больных ИБС был благоприятный на фоне изолированного применения ОМТ [13].

На основании цитируемого и ряда других исследований метод ФПК был включен в клинические рекомендации по лечению стабильной ИБС с высоким уровнем доказательности (1А) и рекомендован для определения необходимости реваскуляризации миокарда при стенозах менее 90%². Между тем при выборе тактики лечения пациентов с ИБС для случаев пограничных стенозов (ФПК – 0,75–0,85) необходимо понимать, что на величину этого показателя могут влиять различные факторы.

Гемореологические факторы, потенциально влияющие на величину фракционного резерва кровотока

Наибольшая дискуссия в литературе посвящена ошибке определения ФПК, связанной с вариабельностью периферического сопротивления кровотоку при гиперемии [14–16]. В последние годы появились клинические исследования о влиянии вязкости крови на величину ФПК [17–19]. Так, были рассмотрены результаты оценки гемодинамической значимости стеноза по данным ФПК у 226 пациентов с ангиографически неочевидными стенозами [19]. Авторы установили, что при высоких величинах вязкости крови количество пациентов с ФПК меньше 0,80 было достоверно больше, чем у лиц с нормальной вязкостью крови. Чтобы прокомментировать данный факт, остановимся подробнее на природе вязких сил, возникающих в крови и оказывающих сопротивление кровотоку.

Кровь – это сложная неоднородная структура, которая по своим свойствам относится к неньютоновским жидкостям. Это означает, что при течении крови возникает межслойное трение или вязкие силы, а движение слоев происходит с разными скоростями [20]. Суммарная величина различий в скорости перемещения слоев жидкости характеризуется градиентом скорости, именуемым также скоростью сдвига [21]. При низких напряжениях сдвига в сосудистых сегментах со стенозами кровь проявляет свойства псевдопластической жидкости [22, 23].

Известно, что вязкость крови (или величина обратная ей – текучесть) является интегральным показателем ге-

² Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-46>

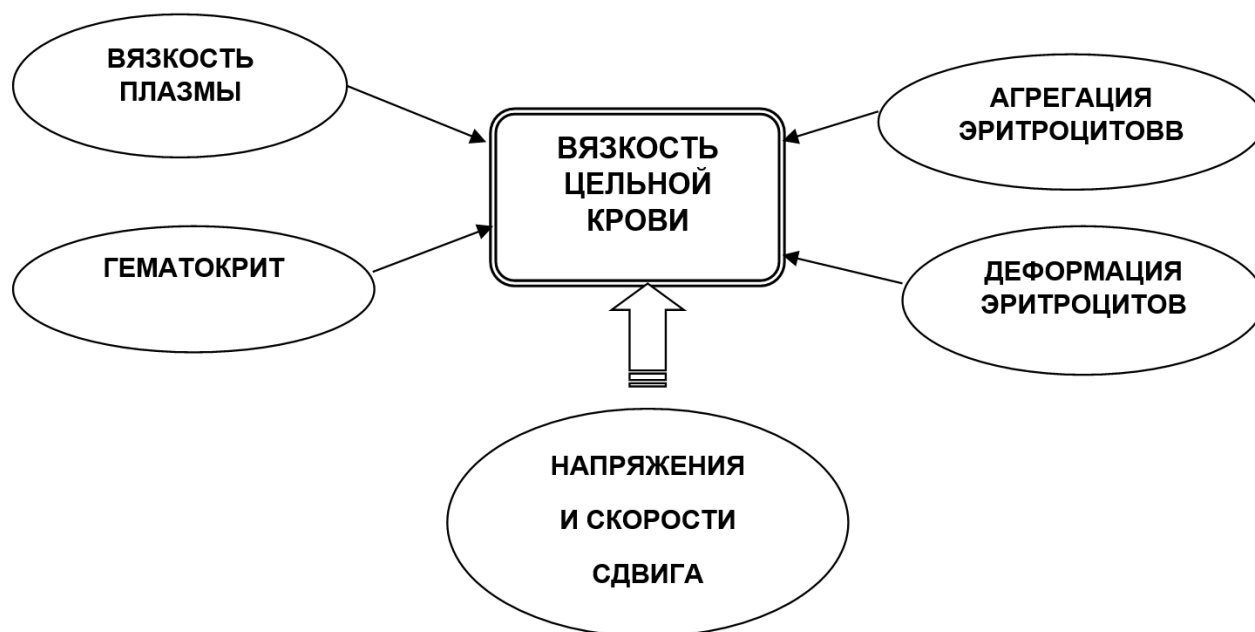


Рис. 2. Факторы, определяющие вязкость крови, ее текучесть и транспортные возможности
Fig. 2. Factors determining blood viscosity, its fluidity and transport capabilities

морейологии и в значительной степени определяет сопротивление кровотоку [24], особенно на уровне регионарного кровотока и микроциркуляции [25]. Текучесть крови и ее кислородтранспортный потенциал зависят от комплекса факторов, таких как вязкость плазмы, гематокрит, деформируемость, агрегация эритроцитов и сдвиговые условия (рис. 2).

В норме вязкость крови составляет 4–5 мПа·с, что в 1,5 раза превышает вязкость плазмы. При наличии патологических процессов в организме этот показатель может варьироваться от 1,7 до 22,6 мПа·с [26], то есть отличаться более чем в 10 раз! Увеличение вязкости крови может критическим образом влиять на природу ее течения по сосудам, превращая полойно упорядоченное (ламинарное) течение в норме в условно неупорядоченное вихревое (турбулентное) при патологии [27]. Возникновение турбулентности в местах стенозов артерий может оказывать дополнительное сопротивление кровотоку и, следовательно, может существенным образом влиять на локальную и системную коронарную гемодинамику [28, 29], а в отдельных случаях может приводить к гемолизу [30].

Гемодинамика в крупных артериях со стенозами или с имплантированными стентами может вызвать неоднородность кровотока в области за стенозом, что способствует возникновению вихрей, обратного потока и даже застойных зон, приводящих к резкому снижению напряжения сдвига в крови. Возникновение турбулентности, в свою очередь, влияет на реологию крови как непосредственно через формирование значительных сдвиговых напряжений, так и посредством гемолиза, то есть высвобождения содержимого эритроцитов в кровь. Такой процесс может активизировать тромбообразование [22, 31].

Важный феномен, определяющий реологические свойства крови, известен под названием «Cell-Free Layer» (CFL). Это явление характеризуется формированием пристеночной зоны сосуда, свободной от эритроцитов [32]. CFL возникает из-за эффекта синерезиса, когда эритроциты мигрируют к продольной оси сосуда, оставляя возле стенки плазму, обогащенную тромбоцитами.

Пристеночный эффект особенно выражен при низких скоростях сдвига, когда размеры агрегатов из эритроцитов увеличиваются, и разница в вязкости между основной массой и CFL становится более значительной. При относительно высоких скоростях потока эффект стенки обычно гораздо менее выражен. Однако в крупных артериях со стенозом вблизи него, как правило, формируются низкоскоростные застойные зоны с характерными малыми сдвиговыми напряжениями. Образование CFL в этом случае играет существенную роль в гемодинамике [33–35].

Очевидно, что столь яркие феномены в крови определяют в конечном счете потери энергии кровотока из-за противодействия вязким силам. Поэтому сопротивление потоку со стороны коронарного стеноза определяется не только его геометрией, но и реологическими свойствами протекающей в нем крови. Другими словами, разная по составу и характеристикам кровь будет по-разному двигаться в области одного и того же стеноза, следовательно, и гемодинамическая значимость стеноза будет отличаться.

Вклад реологии крови в величину фракционного резерва кровотока

Количественно оценить вклад вязкости крови в показатель определяемого ФРК в условиях ангиографического обследования пациентов практически невозможно из-за ряда технических и этических причин. Поэтому основные доказательства о влиянии реологических свойств крови на ФРК были получены в исследованиях с использованием методов вычислительной гидродинамики для определения гемодинамической значимости стенозов на основе ангиографического обследования пациентов или компьютерной томографии без дополнительных инвазивных вмешательств на сердце и лекарственной гиперемии [6, 36]. В общем случае такой подход получил название «Quantitative Flow Ratio» (QFR) [37], что дословно означает количественное соотношение расхода жидкости. В контексте коронарной гемодинамики данная технология подразумевает определение объемного кровотока в раз-

личных условиях, включая гиперемии для оценки ФРК.

Исходные данные для QFR технологии получают, как правило, путем восстановления геометрии КА на основе количественной 3D-коронарографии (3D-QCA) с использованием как минимум двух ангиографических проекций с углом отклонения относительно друг друга не меньше 25 градусов [38]. Показатель ФРК рассчитывается на основе методов вычислительной гидродинамики. В некоторых случаях характеристики, необходимые для моделирования гемодинамики в КА со стенозом, получают по результатам оптической когерентной томографии. Такой подход («Optical Flow Ratio» – OFR) обладает большей точностью и позволяет одновременно получить информацию о физиологии и морфологии коронарного кровообращения в рамках одноэтапного обследования пациента [39].

Для метода QFR доступны различные модели кровотока для симуляции гиперемии, которые опираются на опыт использования ФРК на практике [38]. Известны несколько сравнительных клинических исследований, рассматривающих диагностическую значимость ФРК по QFR технологии и стандартному методу. Об этом, в частности, сообщают результаты метаанализа девяти исследований, два из которых были проведены в Китае, четыре в Японии, по одному в Испании, Италии и Нидерландах [40]. В них оценивались промежуточные стенозы в 1 175 сосудах у 1 047 пациентов (средний возраст 63,2 года, мужчины – 68,1%). Было установлено, что коэффициент корреляции между QFR и ФРК варьировал от 0,69 до 0,94.

В целом, QFR подход показал себя как перспективный инструмент в арсенале методов интервенционной кардиологии. Вместе с тем на диагностическую ценность ФРК по QFR может оказывать влияние выбор модели гиперемии, анатомические особенности коронарного русла, наличие коллатерального кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда и многое другое [41]. Узким местом также является точность оборудования для создания компьютерной модели пораженных сосудов пациентов, воссоздание сердечного ритма, определение периферического сосудистого сопротивления кровотоку [43], а также недоучет возможной компрессии КА в систолу [43, 44]. В контексте настоящего обзора наибольший интерес представляют работы, в которых было показано значительное влияние реологии крови на значение ФРК, полученное по технологии QFR [17, 18].

Так, было установлено, что увеличение вязкости крови приводило к снижению расчетного значения ФРК [17]. В частности, при стенозе 40% и значении вязкости крови 1,5 мПа с показатель ФРК составлял 0,96, а при увеличении вязкости до 10,5 мПа с был уже равен 0,87. При диаметре стеноза 70% и при тех же величинах вязкости крови ФРК равнялся 0,89 и 0,61 соответственно.

Несмотря на то, что результаты цитируемой работы [17] были получены с использованием 2D-моделей геометрии сосудов, установленные факты наглядно свидетельствуют о наличии причинно-следственной взаимосвязи между вязкостью крови и диагностическими возможностями ФРК при разных размерах стеноза. Данное заключение подтверждается некоторыми другими исследованиями, аналогичными по постановке задач. Например, известны результаты 3D-моделирования 80 поражений КА, согласно данным ангио-КТ [18]. Было показано, что при проведении симуляций гемодинамики неопределенность значения ФРК колебалась от 0,003 до 0,079 в зависимости от заданных реологических параметров крови.

Кроме того, исходно заданные параметры гемодинамики в 19% случаев оказывали значительное влияние на результат моделирования ФРК и потенциальное клиническое решение.

Если рассматривать рекомендуемое для принятия решения значение ФРК 0,80, то в 19% случаев вязкость крови оказывает значительное влияние на результат [18]. Это означает, что одно из пяти поражений артерий может быть диагностировано как значимое или незначимое в зависимости от выбранных исходных реологических характеристик крови. Авторы исследования заключили, что при проведении симуляций ФРК с использованием моделей вычислительной гидродинамики вязкость крови должна быть учтена [18].

Приведенные факты, на наш взгляд, убедительно говорят о зависимости диагностической ценности ФРК по технологии QFR от того, в какой мере учтены реологические свойства крови в выбранной модели гемодинамики. В тех симуляциях, где кровь рассматривается как ньютоновская жидкость, показатель вязкости включают в модель как усредненное фиксированное значение, не зависящее от напряжения сдвига [45]. Для моделей, где кровь рассматривается как неньютоновская жидкость, значения вязкости зависят от скорости сдвига. Известны модели, в которых учитываются гематокрит и вязкость плазмы как факторы, наиболее сильно коррелирующие с величиной вязкости цельной крови [46, 47].

Таким образом, вне зависимости от выбора модели гемодинамики для QFR технологии результат вычисления ФРК на ее основе зависит от величины вязкости крови и сдвиговых условий.

Заключение

На первый взгляд может показаться, что аспекты реологии крови слишком далеки от практической медицины. Однако на сегодняшний день общепринято считать, что определение ФРК является «золотым стандартом» при оценке функциональной значимости коронарных стенозов и принятии решений о необходимости реваскуляризации миокарда. Это подтверждено многими рандомизированными исследованиями и имеет самый высокий класс рекомендаций во всех руководствах по реваскуляризации миокарда. При этом важно учитывать влияние реологии крови на результаты измерения ФРК. Данные литературы показывают, что при ангиографически выраженном стенозе больше 90% в подавляющем большинстве случаев ФРК обычно указывает на необходимость интервенционных вмешательств.

Вместе с тем представленные в работе факты подчеркивают важность учета реологии крови в интерпретации пограничных значений ФРК (0,75–0,85), что имеет наибольшее клиническое значение для оценки функциональной значимости пограничных стенозов. Для инновационных подходов QFR точность определения ФРК существенно зависит от выбора гидродинамической модели. В недавно проведенном анализе современных методов QFR было установлено, что в 30–40% случаев диагностическая точность методики может значительно снижаться при пограничных значениях ФРК [48]. Можно предположить, что по мере развития моделей гемодинамики, учитывающих особенности реологии крови, точность этих методов будет возрастать. Это направление имеет большой потенциал и требует проведения дальнейших научных исследований.

References / Литература

1. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leesar M.A., Ver Lee P.N. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2816–2821. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096>
2. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:177–184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
3. Haney A.C., Salatzki J., Hund H., Friedrich M.G., Giannitsis E., Frey N. et al. Prognostic value of negative stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with moderate-severe coronary artery stenosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1264374. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1264374>
4. Picano E., Ciampi Q., Gaibazzi N., Landi P., Carpeggiani C., Cortigiani L. et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2024;25(2):e65–e90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ead250>
5. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор). *Медицинский Совет.* 2018;16:62–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-62-70>
6. Lupanov V.P. The choice of non-invasive stress test in the diagnosis of coronary heart disease (scientific review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;16:62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-62-70>
7. Nørgaard B.L., Jensen J.M., Blanke P., Sand N.P., Rabbat M., Leipsic J. Coronary CT angiography derived fractional flow reserve: The game changer in noninvasive testing. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19:112. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0923-1>
8. Pijls N.H., de Bruyne B., Peels K., van der Voort P.H., Bonnier H.J., Bartunek J. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1703–1708. <https://doi.org/10.1056/NEJM199606273342604>
9. Суюндукова А.Т., Демкин В.П., Мочула А.В., Гуля М.О., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные математические методы моделирования коронарного кровотока: история вопроса и клиническое значение. *Кардиология.* 2023;63(3):77–84. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n1930>
10. Suyundukova A.T., Demkin V.P., Mochula A.V., Gulya M.O., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V. State of the art mathematical methods of the coronary blood flow modelling: background and clinical value. *Kardiologiya.* 2023;63(3):77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n1930>
11. Pijls N.H., Van Gelder B., Van der Voort P., Peels K., Bracke F.A., Bonnier H.J. et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92:3183–3193. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3183>
12. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H., de Muinck E.D., Hoorntje J.C., Escaned J. et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–2934. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.24.2928>
13. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:213–224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
14. Elbadawi A., Sedhom R., Ghoweba M., Etewa A.M., Kayani W., Rahman F. Contemporary use of coronary physiology in cardiology. *Cardiol. Ther.* 2023;12:589–614. <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00329-2>
15. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:991–1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
16. Meuwissen M., Chamuleau S.A., Siebes M., Schotborgh C.E., Koch K.T., de Winter R.J. et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation.* 2001;103:184–187. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.184>
17. Meuwissen M., Siebes M., Chamuleau S., Tijssen J., Spaan J., Piek J. Intracoronary pressure and flow velocity for hemodynamic evaluation of coronary stenoses. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003;1:471–479. <https://doi.org/10.1586/14779072.1.3.471>
18. Bishop A.H., Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am. Heart J.* 2004;147:792–802. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.12.009>
19. Demkin V.P., Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Suyundukova A.T., Gulya M.O., Maltseva A.N. The influence of dynamic blood viscosity on coronary blood flow in stenotic artery. *Russ. Phys. J.* 2022;64:2364–2370. <https://doi.org/10.1007/s11182-022-02590-9>
20. Gashi K. The impact of model assumptions on coronary blood flow computations. [Phd. Thesis 1, Biomedical Engineering]. Technische Universiteit Eindhoven. 2019. DOI: 10.3929/ethz-b-000402106. URL: https://pure.tue.nl/ws/portalfiles/portal/127280784/20190626_Gashi.pdf (10.12.2024).
21. Akdi A., Çetin E.H., Çakmak Karaaslan Ö., Erdöl M.A., Özilhan M.O., Maden O., Aras D. The role of whole blood viscosity estimated by De Simone's Formula in Evaluation of Fractional Flow Reserve. *E. J. Cardiovasc. Med.* 2022;10(1):18–24. <https://doi.org/10.32596/ejcm-gale-nos.2022.2021-11-059>
22. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P., Couffignal T. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer. *Front. Physiol.* 2020;11:861. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861>
23. Alexy T., Detterich J., Connes P., Toth K., Nader E., Kenyeres P. et al. Physical properties of blood and their relationship to clinical conditions. *Front. Physiol.* 2022;13:906768. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.906768>
24. Ahmed S. Study of blood flow with effects of slip in arterial stenosis due to presence of transverse magnetic field. *Int. J. Manag. Inf. Technol.* 2013;4:215–226. <https://doi.org/10.24297/ijmit.v4i2.1902>
25. Picart C., Piau J.M., Galliard H., Carpentier P. Human blood shear yield stress and its hematocrit dependence. *J. Rheol.* 1998;42:1–12. <https://doi.org/10.1122/1.550883>
26. Clifford P.S. Local control of blood flow. *Adv Physiol Educ.* 2011;35(1):5–15. <https://doi.org/10.1152/advan.00074.2010>
27. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and Hemorheology. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 2005;37(1):43–69. <https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933>
28. Nader E., Skinner S., Romana M., Fort R., Lemonne N., Guillot N. et al. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front. Physiol.* 2019;10:1329. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01329>
29. Антонов В.Ф., Козлова Е.К., Черныш А.М. Физика и биофизика; 2-е изд., испр. и доп. М.: GEOTAR-Media; 2023:472.
30. Antonov V.F., Kozlova E.K., Chernysh A.M. Physics and Biophysics. (In Russ.). Moscow: GEOTAR-Media; 2023:472. ISBN: 978-5-9704-2401-8.
31. Mahalingam A., Gawandalkar U.U., Kini G., Buradi A., Araki T., Ikeda N. et al. Numerical analysis of the effect of turbulence transition on the hemodynamic parameters in human coronary arteries. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2016;6:208–220. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.03.08>
32. Pandey R., Kumar M., Majdoubi J., Rahimi-Gorji M., Srivastav V.K. A review study on blood in human coronary artery: Numerical approach. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2020;187:105243. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105243>
33. James M.E., Papavassiliou D.V., O'Rear E.A. Use of computational fluid dynamics to analyze blood flow, hemolysis and sublethal damage to red blood cells in a bileaflet artificial heart valve. *Fluids.* 2019;4(1):19. <https://doi.org/10.3390/fluids4010019>
34. Jahangiri M., Saghaian M., Sadeghi M.R. Numerical study of turbulent pulsatile blood flow through stenosed artery using fluid-solid interaction. *Comput. Math. Methods Med.* 2015;2015:515613. <https://doi.org/10.1155/2015/515613>
35. Cokelet G.R., Brown J.R., Codd S.L., Seymour J.D. Magnetic resonance microscopy determined velocity and hematocrit distributions in a Couette viscometer. *Biorheology.* 2005;42:385–399.
36. Balogh P., Bagchi P. The cell-free layer in simulated microvascular networks. *J. Fluid Mech.* 2019;864:768–806. <https://doi.org/10.1017/jfm.2019.45>
37. Gracka M., Lima R., Miranda J.M., Student S., Melka B., Ostrowski Z. Red blood cells tracking and cell-free layer formation in a microchannel with hyperbolic contraction: A CFD model validation. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2022;226:107117. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107117>
38. Starodumov I., Makhaeva K., Zubarev A., Bessonov I., Sokolov S., Mikushin P. et al. Modeling of local hematocrit for blood flow in stenotic coronary vessels. *Fluids.* 2023;8:230. <https://doi.org/10.3390/fluids8080230>
39. Sulaiman N., Soon J., Leipsic J. Coronary CT angiography-derived

- fractional flow reserve. *Curr. Radiol. Rep.* 2016;4(8):46. <https://doi.org/10.1007/s40134-016-0170-z>
37. Li Y., Chen H. The application of quantitative flow ratio via 3-dimensional coronary angiography in clinical cardiology: A review. *Discov. Med.* 2022;33:129–135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36274241/> (11.12.2024).
38. Cortes C., Carrasco-Moraleja M., Aparisi A., Rodriguez-Gabella T., Campo A., Gutiérrez H. et al. Quantitative flow ratio-Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;97(5):807–814. <https://doi.org/10.1002/ccd.28857>
39. Hu F., Ding D., Westra J., Li Y., Yu W., Wang Z. et al. Diagnostic accuracy of optical flow ratio: an individual patient-data meta-analysis. *EuroIntervention.* 2023;19:e145–e154. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-01098>
40. Xing Z., Pei J., Huang J., Hu X., Gao S. Diagnostic performance of QFR for the evaluation of intermediate coronary artery stenosis confirmed by fractional flow reserve. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019;34:165–172. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0234>
41. Huang J., Emori H., Ding D., Kubo T., Yu W., Huang P. et al. Diagnostic performance of intracoronary optical coherence tomography-based versus angiography-based fractional flow reserve for the evaluation of coronary lesions. *EuroIntervention.* 2020;16:568–576. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-01034>
42. Asher A., Wragg A., Davies C. Review: FFRCT Changing the Face of Cardiac CT. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2020;13:38. <https://doi.org/10.1007/s12410-020-09548-w>
43. Westerhof N., Boer C., Lamberts R.R., Sipkema P. Crosstalk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol. Rev.* 2006;86:1263–1308. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2005>
44. Честухин В.В., Бляхман Ф.А. Коронарный парадокс. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022;24(4):145–151. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-145-151>
45. Chestukhin V.V., Blyakhman F.A. Coronary paradox. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022;24(4):145–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-145-151>
46. Mirramezani M., Diamond S.L., Litt H.I., Shadden S.C. Reduced order models for transstenotic pressure drop in the coronary arteries. *J. Biomech. Eng.* 2019;141:031005. <https://doi.org/10.1115/1.4042184>
47. Karthikeyan J.S. Effect of bolus viscosity on carbohydrate digestion and glucose absorption processes: an in vitro gastrointestinal study and development of a mathematical model. Rutgers, The State University of New Jersey. Publication date: 2019/10. <https://doi.org/10.7282/t3-fnps-an96>
48. Fossan F.E., Mariscal-Harana J., Alastruey J., Hellevik L.R. Optimization of topological complexity for one-dimensional arterial blood flow models. *J. R. Soc. Interface.* 2018;15:20180546. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0546>
49. Scoccia A., Bedogni F., Biscaglia S., Tebaldi M., Tumscitz C., Campo G. Angiography-based fractional flow reserve: state of the art. *Curr. Cardiol. Rep.* 2022;24:667–678. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01687-4>

Информация о вкладе авторов

Бессонов И.С., Стародумов И.О., Бляхман Ф.А. предложили и разработали концепцию статьи, участвовали в написании и коррекции статьи; Шадрин А.А. написал черновик статьи с обзором методов оценки функциональной значимости коронарных стенозов, представил описание клинического примера; Махаева К.Е., Микушин П.В. подготовили обзор и представили современный взгляд на свойства крови как неньютоновской жидкости; Муравьев А.В., Честухин В.В. участвовали в коррекции и написании раздела, посвященного реологическим особенностям крови и методам оценки фракционного резерва кровотока; Бляхман Ф.А. выполнил финальное редактирование статьи.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бессонов Иван Сергеевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: IvanBessnov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0578-5962>.

Стародумов Илья Олегович, канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория моделирования многофазных физико-биологических сред, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия, e-mail: Ilya.Starodumov@urfu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6397-488X>.

Шадрин Артем Алексеевич, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, аспирант, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: shadrin_artem_97@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9759-9969>.

Махаева Ксения Евгеньевна, инженер-исследователь, лаборатория моделирования многофазных физико-биологических сред, УрФУ, Екатеринбург, Россия, e-mail: ksenia.makhaeva@urfu.ru; <https://orcid.org/0009-0009-0642-3307>.

Микушин Павел Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория моделирования многофазных физико-биологических сред, УрФУ, Екатеринбург; аспирант, МФТИ, Долгопрудный, Россия, e-mail: mikushin.pv18@physics.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3455-5381>.

Information on author contributions

Bessonov I.S., Starodumov I.O., Blyakhman F.A. – proposed and developed an article concept, wrote and edited the article; Shadrin A.A. – wrote the draft of the article with a review of methods for assessing the functional significance of coronary stenoses, presented a description of a clinical case; Makhaeva K.E., Mikushin P.V. – prepared the review and presented a modern view on the properties of blood as a non-Newtonian fluid; Muravyov A.V., Chestukhin V.V. – corrected and wrote the section devoted to the rheological features of blood and methods for assessing fractional flow reserve; Blyakhman F.A. – performed the final editing of the article.

All authors gave final approval for submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, guaranteeing its accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Ivan S. Bessonov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRCM, Tyumen, Russia, e-mail: IvanBessnov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0578-5962>.

Ilya O. Starodumov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Scientist, Laboratory of Multiphase Physical and Biological Media Modeling, Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, e-mail: Ilya.Starodumov@urfu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6397-488X>.

Artem A. Shadrin, Junior Research Scientist, Laboratory of X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Scientific Department of Instrumental Research Methods; Postgraduate Student, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRCM, Tyumen, Russia, e-mail: shadrin_artem_97@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9759-9969>.

Ksenia E. Makhaeva, Research Engineer, Laboratory of Multiphase Physical and Biological Media Modeling, Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, e-mail: ksenia.makhaeva@urfu.ru; <https://orcid.org/0009-0009-0642-3307>.

Pavel V. Mikushin, Junior Research Scientist, Laboratory of Multiphase Physical and Biological Media Modeling, Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia; Postgraduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT), Dolgoprudny, Russia, e-mail: mikushin.pv18@physics.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3455-5381>.

Муравьев Алексей Васильевич, д-р биол. наук, профессор, кафедры медико-биологических основ спорта, ЯГПУ им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия, e-mail: alexei.47@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5502-9164>.

Честухин Василий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, научный консультант, отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и хирургии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Россия, e-mail: vchestukhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6331-5320>.

Бляхман Феликс Абрамович, д-р биол. наук, профессор, кафедра медицинской физики и цифровых технологий, УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; профессор, институт естественных наук и математики, УрФУ, Екатеринбург, Россия, e-mail: Feliks.Blyakhman@urfu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4434-2873>.

Alexey V. Muravyov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Medical and Biological Foundations of Sports, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: alexei.47@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5502-9164>.

Vasily V. Chestukhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant, Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, e-mail: vchestukhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6331-5320>.

Felix A. Blyakhman, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Medical Physics and Digital Technologies, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; Professor, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, e-mail: Feliks.Blyakhman@urfu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4434-2873>.

Поступила 23.07.2024;
рецензия получена 15.11.2024;
принята к публикации 20.12.2024.

Received 23.07.2024;
review received 15.11.2024;
accepted for publication 20.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36>
УДК 616.13/.14:611.018.74:57.015.3



Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы)

Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Аннотация

В аналитическом обзоре рассмотрены морфологические и функциональные аспекты гетерогенности эндотелия в зависимости от развития различной сосудистой патологии на примере атеросклероза (АС), тромбоза, артериальной гипертензии (АГ) и микроциркуляторной вазоспастической стенокардии. Среди универсальных механизмов дисфункции эндотелия (ДЭ) наиболее важными являются нарушение биосинтеза оксида азота (NO), дисрегуляция молекулярных механизмов механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимальный переход, провоспалительная и протромботическая активация. Кроме того, сам процесс физиологического старения эндотелиальных клеток (ЭК) в виде повышения их проницаемости, ретенции липидов, адгезии и клеточной трансмиграции также имеет большое значение в патогенезе указанных заболеваний. С учетом современного состояния вопроса гетерогенности эндотелия кратко перечислены перспективные направления дальнейшего изучения его патофизиологии, включая разработки в области исследования транскриптома и протеома клеток атеропротективных кондуитов, используемых при коронарном шунтировании (КШ), молекулярно-клеточные аналогии между онкопатологией и АС.

Ключевые слова:	эндотелий; гетерогенность; атеросклероз; тромбоз; вазоспазм.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш), № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022 г.
Для цитирования:	Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2025;40(4):28–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36

Context-specific endothelial heterogeneity (literature review)

Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RI for CICVD), 6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

The analytical review considers morphological and functional aspects of endothelial heterogeneity depending on various vascular pathologies using atherosclerosis, thrombosis, arterial hypertension and microcirculatory vasospastic angina as examples. Among the universal mechanisms of endothelial dysfunction, the most important are impaired nitric oxide biosynthesis, dysregulation of molecular mechanisms of mechanotransduction, endothelial-mesenchymal transition, proinflammatory and prothrombotic activation. Besides, the very process of physiological aging of endothelial cells in the form of increased permeability, lipid retention, adhesion and cellular transmigration is also of great importance in the pathogenesis of these diseases. Taking into account the current state of the issue of endothelial heterogeneity, promising areas for further study of its pathophysiology are briefly listed, including developments in the field of studying the transcriptome and proteome of cells of atheroprotective conduits used in coronary artery bypass grafting, and molecular-cellular analogies between oncopathology and atherosclerosis.

Keywords:	endothelium; heterogeneity; atherosclerosis; thrombosis; vasospasm.
Funding:	the study was performed within the fundamental research project No. 0419-2022-0002 "Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia" (Principal Investigator – Academician of the Russian Academy of Sciences O.L. Barbarash). Registration No. 122012000364-5 dated as of 20.01.2022.
For citation:	Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G. Context-specific endothelial heterogeneity (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):28–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36

Введение

Несмотря на то, что эндотелий происходит из мезенхимы, морфологически идентичен однослойному плоскому эпителию и представляет собой единую систему клеток, выстилающую кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца, его структурная и функциональная гетерогенность, которая проявляется в зависимости от принадлежности к сосудистому дереву, локализации, органа или патологического процесса, в настоящее время не вызывает сомнений [1]. Тем не менее, такое многообразие эндотелиальных клеток (ЭК) имеет достаточно ограниченный спектр универсальных механизмов дисфункции, среди которых наиболее важными являются нарушение биосинтеза оксида азота (NO), дисрегуляция молекулярных механизмов механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимальный переход, провоспалительная и протромботическая активация, а также процесс физиологического старения ЭК, сопровождаемый вышеперечисленными процессами. Патологическим последствием данных молекулярных изменений является повышение проницаемости эндотелия, приводящее к ретенции липидов в интиме, а также адгезии и трансмиграции моноцитов [2, 3].

В клинической практике нарушение функции эндотелия может манифестировать в виде различной сосудистой патологии, однако примечательно, что она будет зависеть также и от его гетерогенности. Так, самой распространенной проблемой при повреждении эндотелия артерий крупного и среднего калибра является атеросклероз (АС), приводящий к ишемии того или иного органа, а также артериальная гипертензия (АГ). С другой стороны, изменение эндотелия вен вызывает иную глобальную проблему в виде их тромбоза, по своему патогенезу отличному от артериального. Вместе с тем АС практически никогда не поражает венозное русло, за исключением аутовенозных кондуитов после операции коронарного шунтирования (КШ), а также некоторых описанных случаев у пациентов с сахарным диабетом (СД) [4].

Еще одним примером может служить повреждение эндотелия мелких коронарных артерий (КА), которое не приводит к АС, а вызывает вазоспазм и нарушения микроциркуляции, что клинически также выражается в ишемии. Во всех этих и других случаях гетерогенность эндотелия предопределяет особенности развития заболеваний, поэтому его анализ и изучение в сравнительном аспекте предполагают расширение границ понимания не только

причинности и механизмов, но и путей ранней диагностики различной сосудистой патологии, а также оптимального выбора лечения. Именно это и явилось основой для написания настоящего аналитического обзора.

Гетерогенность артериальных и венозных эндотелиальных клеток

Известно, что ЭК поляризованы в двух осях кровеносного сосуда – люминально-аблюминальной, то есть оси, ведущей из его просвета вглубь стенки, и продольной, распространяющейся вдоль монослоя. Первая ось совпадает с апикально-базальной полярностью: апикальная поверхность плазматической мембраны выходит в просвет сосуда и контактирует с форменными элементами крови, а ее базальная поверхность обращена в толщу сосудистой стенки и лежит на базальной мембране. Вторая ось совпадает с плоской (планарной) клеточной полярностью, формирующей единый слой посредством межклеточных контактов. Типичная форма ЭК удлинённая и слегка вытянутая, она варьируется в зависимости от сосудистого бассейна или органа. Размер ЭК составляет 30–50 мкм в длину, 10–30 мкм в ширину, 0,1–10 мкм в толщину [5]. Сосудистая спецификация начинается еще в раннем периоде формирования кровеносного и лимфатического русла (васкулогенеза). В результате этого из клеток-предшественников *de novo* формируются первичные артерии, вены, сосуды микроциркуляции и лимфатические сосуды, эндотелий которых также приобретает определенные особенности и в последующем детерминирует клеточное разнообразие. В целом дифференцировка на артерии и вены является ключевым моментом, определяющим различный морфотип и функцию клеток. На сегодняшний день известно несколько механизмов или сигнальных путей, участвующих в указанном процессе: EphrinB2/EphB4, NOTCH, Hedgehog, VEGF, COUP-система [6]. Так, представители группы белков-эфринов-лигандов (ephrinA-B) и эфриновых рецепторов (Eph-A1-A10, Eph-B1-B6) в ходе своего взаимодействия формируют соединение лиганд – рецептор и определяют разделение эндотелия на артериальное или венозное направление. Важнейшим свойством ephrin-Eph соединений является их двунаправленное действие, когда между двумя расположенными рядом недифференцированными ЭК будущих сосудов происходит реципрокное взаимодействие лиганда ephrin-B2 и рецептора EphB4. В дальнейшем в клетке, где находился рецептор, осуществляется механизм прямого действия, и она преобразуется в венозную. В клетке с лигандом происходит механизм обратного действия, и тогда она становится артериальной. Отмечено, что лиганд ephrin-B2 в модели *in vivo* на мышах появляется несколько раньше (на 8,5-й день эмбриогенеза) и предпочтительно располагается на артериальном эндотелии, в то время как рецептор EphB4 располагается на венозном эндотелии к 9-му дню и сохраняет свою специфичность в отношении артериальной и венозной дифференцировки. Примечательно, что процесс васкулогенеза в большинстве случаев определяется в ходе эмбрионального развития, однако он может встречаться и в постнатальном периоде, например, при заживлении ран, а также в ходе неопластических процессов [6, 7].

В 1988 г. W.H. Wagner и соавт. одними из первых комплексно показали, что ЭК бычьей аорты отличаются от венозных по геометрическим характеристикам, темпам пролиферации и интенсивности биосинтеза белка [8]. К

настоящему времени морфологически установлено, что артериальные ЭК толще, они имеют удлинённую и эллипсоидную форму, в то время как венозные ЭК более короткие и широкие [9]. Количество межклеточных элементов в артериальном монослое выше, чем в венозном, а сами артериальные ЭК содержат больше гликогена, отличаются структурой шероховатой эндоплазматической сети (ответственной за белковый синтез), а также формой ядра, связанной с внутрисосудистой гемодинамикой [10–12]. Однако не менее, а то и более важное различие между клетками двух линий лежит в плоскости их функций.

Иницирующим фактором, позволяющим отличать ЭК артерий от ЭК вен, является избирательная экспрессия генов, которая приводит к образованию специфических белков. Для эндотелия артерий характерно присутствие таких молекул, как трансмембранный белок ephrin-B2, участвующий в васкулогенезе и дифференцировке сосудов; дельтаподобный лиганд 4 (DLL4), также принимающий участие в образовании сосудов, лимфоидной ткани и в процессах мио- и нейrogenеза; подобная рецептору активина киназа 1 (ALK1), играющая ключевую роль в формировании и ремоделировании сосудов; фактор 2 альфа, индуцируемый гипоксией (HIF2α), регулирующий неоангиогенез и реакции на гипоксию в виде эритроцитоза и пролиферации легочного сосудистого русла; транскрипционные факторы сигнального пути Notch (HEY1, HEY2, HES1), участвующие в эндотелиальной дифференцировке и васкуляризации органов и тканей; нейропилин-1 (NRP1), являющийся корепректором к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) и включенный в процессы ангиогенеза, рост аксонов, миграцию и прорастание клеток; децидуальный белок, индуцированный прогестероном (DEPP), имеющий важное значение для имплантации эмбриона и формирования плаценты. В то же время для ЭК вен характерны эритропоэтин-продуцирующий гепатоцеллюлярный рецептор (Eph-B4), участвующий в дифференцировке сосудов (в частности, в формировании вен); нейропилин-2 (NRP2), присутствующий также на эндотелии лимфатических сосудов; транскрипционный фактор COUP-TFII (NR2F2), играющий важную роль в развитии сердечно-сосудистой системы [1, 6].

Согласно M.G. Rojas и соавт., установлено 6 фенотипов ЭК плечевой артерии и кубитальных вен: 1) *ACKR1+* (атипичный хемокиновый рецептор 1), определяемый в основном в просвете и венозных *vasa vasorum*; 2) *SEMA3G+* (семафорин 3G) с артериолярными или капиллярными характеристиками; 3) *ITLN1+* (интелектин 1), преобладающий в плечевых артериях; 4) *EFEMP1+* (эпидермальный фактор роста, содержащий фибулин внеклеточный матричный белок 1), наблюдаемый в клапано-подобных клетках; 5) *PROX1+* (просперо-гомеобоксный белок 1), детектируемый в лимфатических сосудах; 6) *AIF1+* (фактор воспаления аллотрансплантата 1), воспалительный подтип. Было также показано, что разные эндотелиальные фенотипы экспрессируют различные рецепторы адгезии лейкоцитов. Так, например, венозные *ACKR1+* ЭК имеют повышенную регуляцию сосудистой (VCAM1) и межклеточной (ICAM1) молекул клеточной адгезии и E-селектина (SELE), в то время как артериальные *ITLN1+* ЭК характеризуются более высокой экспрессией L-селектина (SELL), P-селектина (SELP) и невральная молекулы клеточной адгезии (NCAM-1). Артериальные *ITLN-1+* ЭК также имеют повышенную регуляцию компонентов каскада комплемента (*C1R*, *C1S*, *CFH*), генов

семейства серпинов (*SERPINE1*, *SERPINE1*) и генов простагландин-синтазы (*PTGIS*, *PTGS1*, *PTGS2*). Для воспалительного фенотипа AIF1+ характерна значительная регуляция генов взаимодействия иммунных клеток, факторов свертывания, воспаления и онкогенеза (*CD44*, *MARCO*, *F13A1*, *C5AR1*) [13].

Помимо указанных факторов, позволяющих различать эндотелий артерий и вен, большое значение имеет биохимический состав двух типов клеток. В работе S. Aydin и соавт. на примере сравнения биохимического состава стенки артериальных и венозных кондуитов КШ было показано, что артериальная стенка содержит больше NO, простациклина (PGI₂), холестерина, фосфолипидов, ДНК, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, салусина-β, апелина-36, а венозная стенка имеет более высокое содержание дерматансульфата, коллагена и салусина-α [14]. На модели свиней G.H. Simmons и соавт. показали, что эндотелий артерий экспрессирует больше эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), белка теплового шока HSP-90, необходимого для ангиогенеза; компонента комплекса NADPH-оксидазы-2 p67phox, участвующего в фагоцитозе; антиоксидантных супероксиддисмутаз SOD1, SOD2 и SOD3 в сравнении с венами [15].

Интересными представляются проведенные ранее немногочисленные сравнительные исследования бычьего эндотелия артерий и вен. В обзорном анализе M.R. Richardson и соавт. указывали на то, что белки PDZ и LIM-домена-1, участвующие в метаболизме различных компонентов мембраны и цитоскелета, более характерны для венозного эндотелия, а аннексин-2, ответственный за клеточный рост, более чем в 6 раз чаще определяется в артериальном эндотелии. Дыхательный фермент карбоангидраза-2, антиоксидантный фермент пероксиредоксин-2 и группа белков ламина (A, B, C), поддерживающих каркасность ядерной оболочки, в 2 раза выше экспрессируются в венозных ЭК в сравнении с артериальными [16].

Атеросклероз и гетерогенность артериального эндотелия

Атеросклеротическое поражение артерий является наиболее распространенной и изучаемой проблемой как с точки зрения патофизиологии, так и клинической медицины. Существует две основные теории, определяющие развитие и прогрессирование АС – его распространение по типу “inside-out” (Ross R., 1993), а также “outside-in” (Haverich A., 2017) [17]. Первая теория представляет наиболее консервативную идею распространения АС и гласит, что процесс начинается с дисфункции эндотелия (ДЭ), приводит к липидной инфильтрации и воспалению и далее идет вглубь сосудистой стенки. Именно этот механизм выраженно связан с гетерогенностью ЭК в зависимости от их локализации.

В соответствии с некоторыми статистическими данными, атеросклеротическое поражение КА и сонных артерий определяется раньше, чем артерий нижних конечностей. Однако у взрослых пациентов сформированные атеросклеротические бляшки (АСБ), причем нередко кальцинированные, чаще встречаются в бедренных (76%), чем в КА (45%) или сонных (35%) артериях [18]. Интересно, что даже в пределах одной морфологической группы артерий, а также на различных уровнях одного и того же сосуда, восприимчивость к АС и его характер могут быть различны, что, возможно, также связано с разли-

чием самого эндотелия. В статье Y. Kayashima и соавт., где авторы ссылались на исследование, проведенное ранее на аутопсийном материале человека, отмечено, что абдоминальная аорта более склонна к АС, чем грудная. Другим примером послужили эксперименты на собаках, которым имплантировали проатерогенные сегменты абдоминальной аорты в грудную атерорезистентную позицию, и наоборот. В ходе проведенной работы оказалось, что пересаженные гомографты сохраняли свою исходную предрасположенность к АС. Таким образом, был сделан вывод, что не столько локализация, сколько артериальная ткань сама по себе (а именно ее морфофункциональные особенности) может детерминировать развитие и степень выраженности АС [19].

Безусловно, в развитии патологического процесса большое значение имеет такой гемодинамический фактор, как напряжение сдвига сосудистой стенки, определяющий атерорезистентные и проатерогенные участки эндотелия. Начальные атеросклеротические изменения обычно появляются в областях с низким напряжением сдвига, а далее в ходе прогрессирования и образования АСБ напряжение может быть даже высоким. В основе реакции ЭК на изменения напряжения сдвига лежат механизмы механотрансдукции [2]. Ранее на мышцах с атерогенной диетой было показано, что атерогенез чаще инициируется в нелинейных и бифуркационных сегментах артериального дерева, где имеется более низкая степень напряжения сдвига; например, в аортальных синусах, восходящей аорте, малой и большой кривизне дуги аорты, брахиоцефальном стволе, сонных и подключичных артериях, грудной и абдоминальной аорте, почечных и подвздошных артериях [20].

В этой связи стоит также отметить, что далеко не все сосудистые бассейны склонны к атеросклеротическому поражению; можно говорить даже о существующей устойчивости к нему некоторых артерий. Так, внутренняя грудная артерия (ВГА) достаточно редко имеет признаки АС, который встречается в ней, по некоторым данным, в 3,1–4,2% случаев. Это обоснованно позволяет считать указанную артерию одним из лучших кондуитов для КШ, обладающим коронаропротективным действием, уменьшающим частоту клинических проявлений ишемической болезни сердца, а также увеличивающим выживаемость пациентов [3, 21].

Другим примером устойчивых к АС артерий являются интракраниальные артерии (например, артерии Виллизиева круга), которые поражаются АС в значительно более позднем возрасте, чем другие сосудистые бассейны, что может объясняться более плотными контактами между ЭК. Так, в аналитическом обзоре T.J. Sluiter и соавт. можно найти примеры исследований *in vivo* на кроликах, которые демонстрируют, что окисленные липопротеиды усиливают вазоконстрикцию сонных артерий и, как следствие, способны вызвать ДЭ. В то же время базилярная артерия, кровоснабжающая задние отделы головного мозга, может поражаться в меньшей степени [22]. Артерии верхних конечностей (в частности, подмышечная, плечевая, лучевая и локтевая), а также внутренняя подвздошная артерия, подключичная артерия и межреберные артерии также менее склонны к проявлениям АС [23]. Часть этих артерий предложены к применению в качестве кондуитов при выполнении КШ, а лучевая артерия, как и ВГА, обладает доказанным коронаропротективным эффектом, защищая от прогрессирования АС не только себя, но и

шунтируемые КА, то есть всю морфофункциональную систему кондуит-артерия. При этом было показано, что АС исходно встречается в ней несколько чаще, чем в ВГА, однако эти цифры не превышают 6% [3, 24].

Степень выраженности и склонности к АС может определяться и генетическими факторами, детерминирующими устойчивость эндотелиального слоя и связанными с его гетерогенностью. В исследовании P.A. Brown было показано, что дифференциальная экспрессия генов и их набор различаются в ЭК в зависимости от сосудистого бассейна [25]. Транскриптомные различия между коронарным или аортальным эндотелием, по сравнению с большеберцовым, в значительной степени касались генов, связанных с иммунитетом / воспалением, биологией клеточной мембраны, липидным метаболизмом и коагуляцией. При этом повышенная регуляция дифференциально экспрессируемых генов в основном наблюдалась для коронарно-большеберцовой и аортально-большеберцовой пар, в то время как для коронарно-аортальной пары были характерны более умеренные изменения. Это свидетельствовало о высокой схожести генной экспрессии эндотелия КА и аорты, а также о высокой степени предиктивности риска развития АС по одному из сосудистых бассейнов [25]. J. Aono и соавт. в ходе ангиоскопии грудной аорты установили, что прогрессирование АС в этом отделе ассоциировано с развитием и уязвимостью АСБ в коронарном русле [26]. Вместе с тем в работе S.A. Groten и соавт. было продемонстрировано, что стимуляция γ -интерфероном (IFN γ) в течение 24 ч культивируемых ЭК приводила к достаточно однородной реакции независимо от их происхождения и исходной гетерогенности. Так, высокая схожесть между ЭК аорты, сосудов головного мозга, печени, легких и других органов была отмечена в экспрессии таких связанных с выработкой IFN γ белков, как STAT1, JAK2, IRF1 и CD74 [27]. Работ, которые касались бы защитных механизмов и поддержания эндотелиального гомеостаза при воздействии неблагоприятных внешних факторов, было проведено существенно меньше. Следует отметить исследование N.E. Boutagy и соавт., в котором было установлено, что эндотелиально-специфическая делеция фермента, ограничивающего скорость гидролиза триглицеридов, приводит к накоплению нейтральных липидов и уменьшению NO, способствуя развитию ДЭ [28].

Тромбоз и гетерогенность эндотелия

Известно, что внутрисосудистый тромбоз является универсальным патологическим состоянием, характерным как для артерий, так и для вен. В основе механизма тромбообразования лежит классическая триада Вирхова, включающая гиперкоагуляцию, замедление кровотока (стаз) и повреждение сосудистой стенки (в частности, эндотелия) [29]. В свою очередь, и характер самого тромба по составу, и гемодинамические процессы имеют определенные различия в артериях и венах. Артериальные тромбы преимущественно «белые» (за счет тромбоцитов) и состоят из фибрина (43%), тромбоцитов (31%), эритроцитов (17%), а также других сжатых клеточных форм (15%), микровезикул и лейкоцитов (5%) [30]. Венозные тромбы обычно «красные» (за счет фибрина) и включают фибрин (35%), тромбоциты (0,4%), эритроциты (63%), другие сжатые клеточные формы (57%), микровезикулы (1%) и лейкоциты (менее 1%) [30]. Важно отметить, что не только состав самого тромба отличается в артериях и ве-

нах, но и механизмы тромбообразования в разных типах сосудов также имеют свои различия. В случае с артериями этот процесс наиболее часто возникает при АС (хотя также может быть результатом воспаления, в том числе при системной аутоиммунной патологии) и характеризуется «модифицированной» триадой: протромботическим состоянием крови (активация тромбоцитов и vWF), турбулентным кровотоком и повреждением эндотелия. Причиной венозного тромбоза, как известно, могут являться длительная иммобилизация, хирургические вмешательства, онкологические заболевания, антифосфолипидный синдром, генетические аномалии и различные инфекции. При этом само тромбообразование осуществляется в результате классической триады, описанной выше [29].

Несмотря на определенные различия в механизмах формирования тромбов и их структуре, общей основой в обоих случаях является нарушение функции эндотелия, которое может возникать при состояниях, способных вызывать тромбообразование как в артериях, так и в венах одновременно (курение, метаболический синдром, ожирение, АГ и гиперлипидемия). В свою очередь, и артериальный, и венозный тромбоз имеет определенные особенности в силу значительной морфофункциональной гетерогенности ЭК и гемодинамических условий того и другого сосудистого бассейна. Как правило, для артериального тромбоза первоначально характерно нарушение целостности монослоя ввиду разрыва или эрозии покрышки АСБ. Последующее тромбообразование связано с секрецией протеин-дисульфид-изомераз (PDI, ERp5, ERp57) активированными и поврежденными ЭК, а также тромбоцитами [30]. В силу того, что в этой зоне артериальные ЭК теряют способность контролировать высвобождение NO и PGI₂, увеличивается образование тканевого фактора (тромбопластина) и фибрина, нарушается экспрессия ферментов CD39 и CD73, которые ответственны за торможение активации тромбоцитов, формируется тромб *in situ* [31]. При неокклюзирующей форме коронарной болезни сердца развитие инфаркта миокарда обусловлено изначально не разрывом покрышки АСБ, а снижением биосинтеза NO в структурно неповрежденных ЭК за счет воздействия на них факторов воспаления и окислительного стресса. Так, увеличение активных форм O₂ (ROS) может способствовать трансформации NO в радикалы пероксинитрита, переключая eNOS с NO- на ROS-продуцирующий фермент. Это вызывает снижение вазодилатации и увеличивает активность вазоконстрикции за счет эндотелина (ET-1) через путь RhoA/Rho-киназы [32].

С другой стороны, венозный тромбоз наблюдается чаще именно без структурного повреждения эндотелия, поскольку АС не обнаруживается в этом типе сосудов. Исключением являются пациенты с СД и аутовенозными кондуитами при КШ, которые подвержены процессу артериализации в виде переключения контрактильного фенотипа гладкомышечных клеток меди и на синтетический, усилению их пролиферации и миграции под воздействием таких факторов, как снижение NO, PGI₂, гепарина сульфата, увеличение тромбоксана (TxA₂), трансформирующего фактора роста (TGF- β), тромбоцитарных факторов роста (PDGFs), фактора фон Виллебранда (vWF), интерлейкина (IL1), уротензина (U2), последовательно приводящих к утолщению интимы и меди, а значит, и всем присущим для артерий изменениям [3, 4]. Основой ДЭ при венозном тромбозе является его протромботиче-

ская активация посредством воздействия на ЭК различных факторов (включая гипоксию и факторы воспаления), что приводит к снижению экспрессии антикоагулянтного белка тромбомодулина и повышению экспрессии тканевого фактора [33]. Кроме того, происходит продукция Р-селектина и Е-селектина на поверхности эндотелия, а также высвобождение фактора фон Виллебранда из тельца Вайбеля – Паладе [33]. Все это в условиях низкого напряжения сдвига приводит к формированию тромба. При этом важно отметить, что венозные тромбозы часто осложняются эмболией из-за высокой доступности регулятора фибринолиза – тканевого активатора плазминогена (tPA) в венах [34].

Гетерогенность эндотелия также оказывает существенное влияние на процессы тромбообразования в артериальной и венозной системах. Z. Laszik и соавт. показали, что тромбомодулин, ограничивающий и регулирующий свертываемость крови, имеет очень низкую экспрессию в ЭК микроциркуляторного русла головного мозга и синусоидальной системы печени по сравнению с более крупными сосудами большинства внутренних органов [35]. В первом случае это может объясняться поддержанием протромботического состояния, так как предполагается, что больший вред для головного мозга имеет именно внутречерепное кровоизлияние, а не образование внутрисосудистого тромба. Во втором случае, несмотря на изначально низкую экспрессию, количество тромбомодулина может значительно возрастать при остром повреждении печени, что связано также с его противовоспалительной и цитопротективной функцией. В исследовании О. Kawanami и соавт. продемонстрировали различные типы иммунореактивности эндотелия: 1) тромбомодулин-доминантный, наблюдаемый в микрососудистом русле; 2) vWF-доминантный в сосудах свыше 10 мм в диаметре (чаще в венах, чем в артериях); 3) мозаичный, встречаемый в бронхопульмональных анастомозах перибронхиальной области [36].

Вполне очевидно, что существует определенная корреляция между частотой возникновения осложненного течения АС в артериальном русле и развитием тромбоза вследствие того, что повреждение целостности АСБ увеличивает вероятность тромбообразования в соответствии с предложенной ранее концепцией «уязвимой бляшки» (Müller J. E., 1989), упоминаемой в обзорной статье A. van Veelen и соавт. [37]. По некоторым данным, бляшки в сонных артериях имеют толщину 5–6 мм, толщину покрышки 400 мкм, богаты липидами интиму, достаточно большое количество пенных клеток, нередко внутрибляшечное кровоизлияние. Для КА характерны бляшки размером 3–4 мм, имеющие толщину покрышки 180 мкм, также богаты липидами интиму, некоторое количество пенных клеток, частые эрозии и разрывы. Для бедренных артерий толщина АСБ может достигать 7–8 мм; они богаты коллагеном и часто фиброкальцинируются; в них редко встречаются пенные клетки, поэтому они наиболее стабильны [18]. Известно, что высокая уязвимость АСБ коронарного бассейна по сравнению с другими наиболее часто проявляется в виде острого коронарного синдрома. Согласно некоторым данным, возникновение острых сосудистых событий в коронарном бассейне по причине разрыва покрышки АСБ и последующее образование тромба *in situ* встречаются в 60–75% случаев, а в каротидном и в бассейне артерий нижних конечностей – в 25 и 24% случаев соответственно [38–40].

Фундаментальным обоснованием указанной разницы может косвенно служить работа J.-T. Chi и соавт., которые провели около 2 400 000 измерений генной экспрессии в 53 различных ЭК, включая эндотелий крупных артерий. Авторы отметили, что некоторые из полученных различий между клеточными линиями могли быть связаны с особенностями в механических и структурных характеристиках, с калибром сосудов и физиологической ролью различных ЭК в коагуляции и гемодинамике [41]. Безусловно, повреждение бляшек КА зависит не только от состояния эндотелия. Вместе с тем именно ЭК являются одним из главных модуляторов прогрессирования АС. Свойства, связанные с локализацией ЭК, могут указывать на большую или меньшую склонность сосудов к этому процессу, то есть к осложнениям в виде разрыва или эрозии АСБ, возникновению артериального тромбоза, катастрофический каскад которых начинается главным образом с ДЭ [2, 42].

Вазоспазм и гетерогенность артериального эндотелия

Еще одним состоянием, которое может быть также сопряжено с гетерогенностью ЭК, является вазоспазм, включая его проявление на микроциркуляторном уровне. Из клинической практики можно привести по меньшей мере два примера, которые наглядно демонстрируют связь между разнообразием ЭК и вазоспазмом: АГ и микроциркуляторная вазоспастическая стенокардия, описываемая ранее как кардиальный синдром Х (Kemp H., 1973). Известно, что сосудистые изменения, являющиеся результатом связанной с нарушением биосинтеза NO и провоспалительной активацией ДЭ, приводят к развитию АГ. В аналитическом обзоре R.M. Lee и соавт. подробно описали возможные структурные и функциональные изменения стенки различных сосудов, связанные с АГ. Учитывая механизм вазоконстрикции / вазодилатации, опосредованный ЭК за счет регуляции работы К⁺-каналов, авторы указали, что в экспериментах на крысах *in vivo* при развитии у них АГ обнаруживаются определенные гистологические различия между различными сосудами (крематерная, каудальная, мезентериальная и подкожная артерии) вследствие изменения количества слоев сосудистых гладкомышечных клеток и изменения миоэндотелиальных щелевидных соединений [43].

В этом контексте важным вопросом является взаимодействие между ЭК и клетками мышечной оболочки сосудов. В настоящее время известно большое количество факторов и веществ, которые используют эндотелий для паракринной коммуникации с гладкомышечными клетками (приведенные ранее NO и PGI₂, ангиотензин II, эндотелин, фактор роста тромбоцитов, сфингозин-1-фосфат, микровезикулы с молекулами микроРНК-143 и -145 и др.). Предполагается, что гетерогенность ЭК может определять и различия в паракринной коммуникации.

Например, при исследовании эндотелина, важнейшего вазоконстриктора, влияющего на процесс сокращения гладкомышечных клеток, E. Thorin и соавт. в своей работе показали, что у кроликов его концентрация в средней мозговой артерии в 300 раз превышала таковую в аорте. В этой же статье можно найти ссылки на других исследователей, которые продемонстрировали его более активное выделение в крупных артериях по сравнению с мелкими – коронарными у свиней, а также различия в его продукции в ЭК легочной артерии, аорты и эндокарда [44]. Все

это может указывать на значимую функциональную гетерогенность эндотелия как в норме, так и при патологии, а в случае с АГ позволяет предполагать постановку вопроса о точном месте расположения его наиболее уязвимых участков, приводящих к изменению сосудистого тонуса.

Микроциркуляторная вазоспастическая стенокардия, входящая в более широкое собирательное понятие ишемии без обструкции КА (INOCA — ischemia with nonobstructive coronary arteries), наряду с такими состояниями, как эпикардальная вазоспастическая стенокардия (Prinzmetal M., 1959) и коронарная микроваскулярная болезнь, вследствие структурных и функциональных изменений сосудистой стенки представляется в некотором смысле «серой зоной» в современной кардио- и ангиологии [45]. Вместе с тем существуют довольно четко сформулированные определения и идентифицированные механизмы развития этого вида ишемической болезни сердца [45]. В соответствии с представлениями о патофизиологии микроциркуляторной стенокардии, которая может наблюдаться наряду и параллельно с классической обструктивной коронарной болезнью по причине АС у одного и того же пациента и чаще отмечается у женщин, в ее основе лежит ДЭ на уровне микрососудов. Как и в случае с первичной или эссенциальной АГ, ДЭ коронарного микрососудистого русла (в частности, артериол), заключается, главным образом, в нарушении биосинтеза NO, провоспалительной активации, патологической механотрансдукции и повреждении эндотелиального монослоя, что в совокупности приводит к изменению баланса между эндотелийзависимой вазоконстрикцией и вазодилатацией. В результате этого происходит снижение резерва коронарного кровотока, увеличивается сосудистая резистентность, манифестирует стенокардия. Кроме этого, у пациентов с такой формой ишемической болезни сердца, в основе которой лежит ДЭ на микроциркуляторном уровне, может развиваться даже особый вариант инфаркта миокарда без обструкции КА (MINOCA — myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease) [32].

Нужно отметить, что микрососудистая ДЭ наблюдается не только в коронарном русле, но встречается повсеместно, потенцирует реализацию универсального механизма сужения сосудов, что послужило поводом к развитию даже единой концепции, объясняющей системную дисфункцию ЭК и связанных с ней различных заболеваний [46]. Несмотря на это, вполне очевидно, что в зависимости от локализации, а значит, и гемодинамических, морфологических и функциональных условий, такая дисфункция будет иметь свои особенности в силу гетерогенности самого эндотелия. В работе С.Р. Bradley и соавт. было сделано предположение о существовании патофизиологической оси «сердце — мозг», объясняющей взаимное влияние артериопатии одного органа на другой за счет существования определенной обоюдной нейрогормональной сети. Вместе с тем для КА свойственны как структурные, так и функциональные изменения в результате АГ, СД, почечной недостаточности, гипертрофии миокарда и вазоспастической стенокардии. Для микроциркуляторного русла головного мозга в большей степени характерны структурные изменения (артериосклероз, амилоидоз, коллагеноз), которые развиваются в более поздние сроки жизни [46]. Функциональная гетерогенность эндотелия на уровне двух разных бассейнов представлена еще в одном исследовании, проведенном

A. Jekell и соавт. Авторы продемонстрировали, что микрососуды коронарного бассейна и кожи не взаимосвязаны единой вегетативной реакцией, и вазоспазм в них может отличаться из-за различий их ЭК [47].

Некоторые перспективы изучения патофизиологии и гетерогенности эндотелия в контексте разработки методов диагностики и лечения

Исходя из приведенных выше примеров, можно выделить несколько, на наш взгляд, важных направлений, которые могли бы существенно усилить научно-практический поиск в оптимизации диагностических и лечебных подходов при ведении пациентов с различной сосудистой патологией.

В частности, понимая, что благодаря особой устойчивости, не весь эндотелий склонен к развитию АС, потому важно использовать указанное свойство его гетерогенности и экстраполировать на другие сосудистые бассейны. Так, частично расшифрованные ранее механизмы устойчивости морфофункциональной системы кондуит-артерия с применением аутоартериальных кондуитов при КШ, как и сама предложенная концепция (Фролов А.В., 2023), заключающаяся в раскрытии функционирования такой системы, а также высокого кардио- и коронаропротективного потенциалов ВГА, могут быть транслированы на эндотелий аутовенозных кондуитов, искусственно созданных графтов и коронарные стенты новейшего поколения, а также в целом на коронарное, экстракраниальное, периферическое и прочее артериальное русло [3]. Схожее направление исследований было инициировано международной группой ученых, которые опирались на данные, обобщенные S. Kraler и соавт. в известной статье, посвященной устойчивости ВГА к АС [21]. В настоящее время исследователи осуществляют реализацию крупного проекта “The Athero-Resilience Project: Systems Approaches for the Discovery of Atheroprotective Targets” по изучению транскриптома и протеома клеток ВГА, КА, лучевой артерии и большой подкожной вены, проведению биоинформатического анализа для понимания того, какие факторы защищают сосуды от АС, а также для дальнейшего внедрения полученной фундаментальной платформы в терапевтические стратегии по диагностике и лечению АС [48]. Становится понятным, почему ЭК именно ВГА, да и других артерий (лучевой артерии, желудочно-сальниковой, нижней надчревной), используемых в качестве кондуитов для КШ, продемонстрировавшие отличные результаты в плане своей отдаленной компетентности и значительно увеличивающие продолжительность жизни пациентов, так ценны с позиции их изучения [3, 21, 24, 49]. В этом контексте, по всей вероятности, также возможно проведение аналогичных научных и практических изысканий через призму физиологии и патофизиологии эндотелия по вопросу того, почему один венозный бассейн более склонен к тромбозу, а другой нет.

С другой стороны, исследование самой гетерогенности ЭК может демонстрировать много общего между различными фенотипами эндотелия с учетом его органной принадлежности. Указанное выше позволяет моделировать трансорганные нейрогормональные сети для определения рисков развития сосудистых катастроф по одному из артериальных бассейнов, в котором уже имеет место ДЭ [46].

Наконец, еще одним направлением выступает фундаментальное обоснование механизмов онкопатоло-

гии и заболеваний сосудистой системы, значительная часть которых может быть связана с эндотелием и его дисфункцией. Так, G. Gallucci и соавт. продемонстрировали большое количество общих точек соприкосновения между развитием АС и рака: 1) воспаление как феномен иммунной дисрегуляции и старения клеток, связанных с повышенными уровнями С-реактивного белка и IL6, а также подавлением рецептора ST2; 2) клеточная пролиферация – митогенная функция, маркером которой является галектин-3; 3) устойчивость к гибели клеток, связанная с реакцией на стресс и апоптозом (биомаркер – фактор дифференциации роста GDF15); 4) нейрогормональный стресс, приводящий к выработке натрийуретических пептидов и диуретических гормонов; 5) процесс ангиогенеза; 6) геномная нестабильность по типу CHIP (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential) [50] и др.

Гетерогенность эндотелия и вопросы, касающиеся участия ЭК в сосудистой патологии различной локализации и сходных по механизмам и факторам риска состояниях и процессах, не ограничиваются приведенными выше примерами. В стороне остались СД, системные заболевания, воздействие внешних факторов, например, ионизирующей радиации, и многие другие. Вместе с тем сохраняется абсолютная уверенность в том, что последующее изучение этого феномена жизненно необходимо, поскольку предполагает нахождение ответов на многие, в том числе междисциплинарные вопросы, способные изменить или существенно дополнить парадигму современной сердечно-сосудистой медицины.

Литература / References

- Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
- Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Маркова В.Е. Патофизиологические подходы к изучению дисфункции эндотелия и методологические аспекты определения ее критериев в контексте моделирования гистогематического барьера. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5):594–625. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050077>
Kutikhina A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Perspectives talking about endothelial dysfunction in the context of modeling a blood–brain barrier. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2022;108(5):594–625. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050077>
- Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. ... док. мед. наук. Кемерово, 2023: 388.
Frolov A.V. Morfofunkcional'naya sistema konduit-arteriya: kliniko-patofiziologicheskaya koncepciya kak osnova effektivnosti autoarterial'nogo koronarnogo shuntirovaniya: diss. ... dok. med. nauk. Kemerovo, 2023: 388.
- Tüysüz M. E., Leyla Bahar L. Role of urotensin-II in saphenous vein graft disease. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(5):675–682. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0470>
- Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.-P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
- Wolfa K., Hua H., Isajia T., Dardik A. Molecular identity of arteries, veins and lymphatics. *J. Vasc. Surg.* 2019;69(1):253–262. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.195>
- Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., Olkowski R., Gula G., Niederla-Bielińska J. et al. Vasculogenesis and its cellular therapeutic applications. *Cells Tissues Organs*. 2017;203(3):141–152. <https://doi.org/10.1159/000448551>
- Wagner W.H., Henderson R.M., Hicks H.E., Banes A.J., Johnson G. Differences in morphology, growth rate, and protein synthesis between cultured arterial and venous endothelial cells. *J. Vasc. Surg.* 1988;8:509–519
- Lau S., Gossen M., Lendlein A., Jung F. Venous and arterial endothelial cells from human umbilical cords: Potential cell sources for cardiovascular research. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:978. <https://doi.org/10.3390/ijms22020978>
- Simionescu M., Simionescu N., Palade G.E. Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. Arteries and veins. *J. Cell. Biol.* 1976;68(3):705–723. <https://doi.org/10.1083/jcb.68.3.705>
- Parry E.W., Abramovich D.R. The ultrastructure of human umbilical vessel endothelium from early pregnancy to full term. *J. Anat.* 1972;111(Pt 1):29–42.
- Yang H., Yu P. K., Cringle S.J., Sun X., Yu D.-Y. Microvascular network and its endothelial cells in the human iris. *Current Eye Research*. 2018;43(1):67–76. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1379544>
- Rojas M.G., Pereira-Simon S., Zigmund Z.M., Varona Santos J., Perla M., Santos Falcon N. et al. Single-cell analyses offer insights into the different remodeling programs of arteries and veins. *Cells*. 2024;13:793. <https://doi.org/10.3390/cells13100793>
- Aydin S., Aydin S., Nesimi Eren M., Sahin I., Yilmaz M., Kalayci M., Gungor O. The cardiovascular system and the biochemistry of grafts used in heart surgery. *Springerplus*. 2013;16;2(1):612. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-612>
- Simmons G.H., Padilla J., Laughlin M.H. Heterogeneity of endothelial cell phenotype within and amongst conduit vessels of the swine vasculature. *Exp. Physiol.* 2012;97(9):1074–1082. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.064006>
- Richardson M.R., Lai X., Witzmann F.A., Yoder M.C. Venous and arterial endothelial proteomics: mining for markers and mechanisms of endothelial diversity. *Expert Rev. Proteomics*. 2010;7(6):823–831. <https://doi.org/10.1586/epr.10.92>
- Gierig M., Tragoudas A., Haverich A., Wriggers P. Mechano-chemo-biological model of atherosclerosis formation based on the outside-in theory. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2024;23(2):539–552. <https://doi.org/10.1007/s10237-023-01790-7>
- Jovin D.G., Sumpio B.E., Greif D.M. Manifestations of human atherosclerosis across vascular beds. *JVS-Vascular Insights*. 2024;2:100089 <https://doi.org/10.1016/j.jvsvi.2024.100089>
- Kayashima Y., Maeda-Smithies N. Atherosclerosis in different vascular locations unbiasedly approached with mouse genetics. *Genes*. 2020;11:1427. <https://doi.org/10.3390/genes11121427>
- VanderLaan P.A., Reardon C.A., Getz G.S. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(1):12–22. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000105054.43931.f0>
- Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M. et al. Resilience of the internal mammary artery to atherogenesis: shifting from risk to resistance to address unmet needs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(8):2237–2251. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316256>
- Sluiter T.J., van Buul J.D., Huveneers S., Quax P.H.A., de Vries M.R. Endothelial barrier function and leukocyte transmigration in atherosclerosis. *Biomedicine*. 2021;24:9(4):328. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9040328>
- Yamaguchi T., Morino K. Perivascular mechanical environment: A narrative review of the role of externally applied mechanical force in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;19(9):944356. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.944356>
- Nappi F., Bellomo F., Nappi P., Chello C., Iervolino A., Chello M. et al. The use of radial artery for CABG: An update. *Biomed. Res. Int.* 2021;7:5528006. <https://doi.org/10.1155/2021/5528006>
- Brown P.A. Genes differentially expressed across major arteries are enriched in endothelial dysfunction-related gene sets: Implications for relative inter-artery atherosclerosis risk. *Bioinform. Biol. Insights*. 2024;16(18):11779322241251563. <https://doi.org/10.1177/11779322241251563>
- Aono J., Ikeda S., Katsumata Y., Higashi H., Ohshima K., Ishibashi K. et al. Correlation between plaque vulnerability of aorta and coronary artery: an evaluation of plaque activity by direct visualization with angioscopy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;31(6):1107–1114. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0669-z>
- Groten S.A., Smit E.R., van den Biggelaar M., Hoogendijk A.J. The proteomic landscape of in vitro cultured endothelial cells across vascular beds. *Commun. Biol.* 2024;7(1):989. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06649-w>
- Boutagy N.E., Gamez-Mendez A., Fowler J.W., Zhang H.,

- Chaubé B.K., Esplugues E. et al. Dynamic metabolism of endothelial triglycerides protects against atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2024;134(4):e170453. <https://doi.org/10.1172/JCI170453>
29. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(1):78–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86>
- Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(1):78–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86>
30. Chernysh I.N., Nagaswami C., Kosolapova S., Peshkova A.D., Cuker A., Cines D.B. et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5112. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59526-x>
31. Koupénova M., Kehrel B.E., Corkrey H.A., Freedman J.E. Thrombosis and platelets: an update. *Eur. Heart J.* 2017;38(11):785–791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>
32. Severino P., D'Amato A., Prosperi S., Myftari V., Colombo L., Tomarelli E. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Focus on coronary microvascular dysfunction and genetic susceptibility. *J. Clin. Med.* 2023;12(10):3586. <https://doi.org/10.3390/jcm12103586>
33. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest.* 2012;122(7):2331–2336. <https://doi.org/10.1172/JCI60229>
34. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
35. Laszik Z., Mitro A., Taylor F.B. Jr., Ferrell G., Esmon C.T. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation*. 1997;96(10):3633–3640. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3633>
36. Kawanami O., Jin E., Ghazizadeh M., Fujiwara M., Jiang L., Nagashima M. et al. Heterogeneous distribution of thrombomodulin and von Willebrand factor in endothelial cells in the human pulmonary microvessels. *J. Nippon. Med. Sch.* 2000;67(2):118–125. <https://doi.org/10.1272/jnms.67.118>
37. van Veelen A., van der Sangen N.M.R., Henriques J.P.S., Claessen B.E.P.M. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(1):39. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301039>
38. Ambrose J.A., Bhullar A.S. Inflammation and thrombosis in coronary atherosclerosis: Pathophysiologic mechanisms and clinical correlations. *EMJ.* 2019;4(1):71–78. <https://doi.org/10.33590/emj/10314648>
39. Cheng Y., Wu A., Ying M., Chen X. The updated roles of new ultrasound imaging techniques in assessing carotid vulnerable plaques. *WFUMB Ultrasound Open*. 2023;1:100023. <https://doi.org/10.1016/j.wfumbo.2023.100023>
40. Olinic D.M., Stanek A., Tătaru D.A., Homorodean C., Olinic M. Acute limb ischemia: An update on diagnosis and management. *J. Clin. Med.* 2019;8(8):1215. <https://doi.org/10.3390/jcm8081215>
41. Chi J.-T., Chang H.Y., Haraldsen G., Jahnsen F.L., Troyanskaya O.G., Chang D.S. et al. Endothelial cell diversity revealed by global expression profiling. *PNAS.* 2003;100(19):10623–10628. <https://doi.org/10.1073/pnas.1434429100>
42. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., Zhang D.D., Guo R.J., Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
43. Lee R.M., Dickhout J.G., Sandow S.L. Vascular structural and functional changes: their association with causality in hypertension: models, remodeling and relevance. *Hypertens. Res.* 2017;40(4):311–323. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.145>
44. Thorin E., Shreeve S.M. Heterogeneity of vascular endothelial cells in normal and disease states. *Pharmacol. Ther.* 1998;78(3):155–166. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(98\)00005-9](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(98)00005-9)
45. Hwang D., Park S.H., Koo B.K. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: Concept, assessment, and management. *JACC Asia*. 2023;3(2):169–184. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.01.004>
46. Bradley C.P., Berry C. Microvascular arterial disease of the brain and the heart: a shared pathogenesis. *QJM.* 2023;116(10):829–834. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad158>
47. Jekell A., Kalani M., Kahan T. The interrelation of endothelial function and microvascular reactivity in different vascular beds, and risk assessment in hypertension: results from the Doxazosin-ramipril study. *Heart Vessels.* 2019;34(3):484–495. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1265-7>
48. The Athero-Resilience Project: Systems Approaches for the Discovery of Atheroprotective Targets. Universität Zürich: электронный ресурс. URL: <https://www.cmc.uzh.ch/en/atheroresilience.html> (12.03.2025).
49. Sabik J.F. 3rd, Mehaffey J.H., Badhwar V., Ruel M., Myers P.O., Sandner S. et al. Multiarterial vs single-arterial coronary surgery: 10-year follow-up of 1 million patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2024;117(4):780–788. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2024.01.008>
50. Gallucci G., Turazza F.M., Inno A., Canale M.L., Silvestris N., Fari R. et al. Atherosclerosis and the bidirectional relationship between cancer and cardiovascular disease: From bench to bedside-part 1. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(8):4232. <https://doi.org/10.3390/ijms25084232>

Информация о вкладе авторов

Фролов А.В. – разработка концепции, сбор и анализ литературы, написание и редактирование текста; Шишкова Д.К. – анализ литературы; Кутихин А.Г. – разработка концепции, редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Фролов Алексей Витальевич, д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: kjerne@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1746-8895>.

Шишкова Дарья Кирилловна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Кутихин Антон Геннадьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Поступила 24.10.2024;
рецензия получена 20.12.2024;
принята к публикации 21.02.2025.

Information on author contributions

Frolov A.V. – concept development, data collection and analysis, text writing and editing; Shishkova D.K. – data analysis; Kutikhin A.G. – concept development, text editing.

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

Information about the authors

Alexey V. Frolov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Senior Research Scientist, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: kjerne@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1746-8895>.

Darya K. Shishkova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Anton G. Kutikhin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Experimental Medicine, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Received 24.10.2024;
review received 20.12.2024;
accepted for publication 21.02.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44>
УДК 616.379-008.64-053.2:616.89-008.454

Факторы риска когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: патофизиологические аспекты (обзор литературы)

Камаева К.С., Быков Ю.В.

Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СтГМУ Минздрава России), 355017, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Мира, 310

Аннотация

Сахарный диабет (СД) 1-го типа у детей и подростков сопровождается не только метаболическими нарушениями, но и формированием когнитивных расстройств, которые на начальных этапах могут протекать субклинически. Эти нарушения отражают поражение центральной нервной системы, которое развивается под действием множественных патофизиологических механизмов. Современные исследования демонстрируют, что на когнитивный статус детей с СД 1-го типа влияет сочетание острых и хронических факторов, включая эпизоды гипо- и гипергликемии, диабетический кетоацидоз, длительное течение заболевания и нарушение гликемического контроля.

Цель обзора. Обобщение литературных данных о механизмах формирования когнитивных нарушений при СД 1-го типа, а также возможностях их ранней диагностики и профилактики. Обсуждаются роль нейровоспаления, оксидативного стресса, изменений транспортеров глюкозы и нейрогенеза, микрососудистых осложнений, дисбактериоза кишечника и коморбидных психических состояний в патогенезе когнитивной дисфункции. Также рассматриваются сложности стандартизированной оценки когнитивного статуса в педиатрической популяции, возможности использования лабораторных и нейровизуализационных маркеров, а также перспективы их внедрения в клиническую практику. Внимание уделяется влиянию когнитивных нарушений на обучение, социальную адаптацию и качество жизни пациентов. Представленные данные подчёркивают необходимость разработки персонализированных стратегий профилактики и вмешательства. Когнитивные расстройства при СД 1-го типа рассматриваются как один из ведущих факторов, определяющих долгосрочный прогноз и адаптационные ресурсы пациентов молодого возраста.

Ключевые слова:	сахарный диабет 1-го типа; дети и подростки; когнитивные нарушения; нейровоспаление; гипогликемия; гипергликемия; гликированный гемоглобин; микрососудистые осложнения.
Финансирование:	выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Камаева К.С., Быков Ю.В. Факторы риска когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: патофизиологические аспекты (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):37–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44

Risk factors for cognitive impairments in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: pathophysiological aspects (literature review)

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V.

Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children and adolescents is associated not only with metabolic disturbances but also with the development of cognitive impairments, which may initially present subclinically. These impairments reflect central nervous system involvement driven by a variety of pathophysiological mechanisms. Recent studies have demonstrated that the cognitive status of children with T1DM is influenced by both acute and chronic factors, including episodes of hypo- and hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, disease duration, and poor glycemic control. Aim. Summarize current literature on the mechanisms underlying cognitive impairment in T1DM, as well as the possibilities for early diagnosis and prevention. The roles of neuroinflammation, oxidative stress, altered glucose transporter function, impaired neurogenesis, microvascular complications, gut dysbiosis, and psychiatric comorbidities in the pathogenesis of cerebral dysfunction are discussed. Particular attention is given to the methodological challenges of assessing cognitive status in the pediatric population, the potential use of laboratory and neuroimaging markers, and their clinical applicability. The review also highlights the impact of cognitive impairment on learning, social adaptation, and quality of life in patients. The data presented emphasize the need for the development of personalized strategies for prevention and intervention. Cognitive disturbances in T1DM are increasingly recognized as a major factor influencing long-term prognosis and the adaptive capacity of young patients.

Keywords:

type 1 diabetes mellitus; children, adolescents; cognitive impairment; pathophysiology; neuroinflammation; hypoglycemia; hyperglycemia; glycosylated hemoglobin; microvascular complications.

Funding:

the work was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

For citation:

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V. Risk factors for cognitive impairments in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: pathophysiological aspects (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4): 37–44. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44>

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) представляет собой наиболее распространённую эндокринную патологию среди детского и подросткового населения, с распространённостью, по последним оценкам, достигающей приблизительно 15 миллионов случаев во всём мире [1]. Это хроническое аутоиммунное заболевание возникает вследствие селективного разрушения β -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению или полной утрате синтеза эндогенного инсулина и, как следствие, к абсолютной инсулиновой недостаточности [2]. Дебют заболевания в педиатрической популяции, как правило, характеризуется выраженной клинической симптоматикой, нередко осложняется развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) – острого жизнеугрожающего состояния, обусловленного глубокими метаболическими нарушениями [3]. На фоне прогрессирования заболевания у большинства детей формируются хронические осложнения, в том числе микрососудистые, такие как пролиферативная ретинопатия, нефропатия и нейропатия, что является результатом длительной персистирующей гипергликемии и нарушенного метаболического контроля [4].

Высокая распространённость СД 1-го типа среди детей и подростков, а также его существенное влияние на показатели заболеваемости, смертности и качество

жизни, обуславливают особую актуальность изучения долгосрочных последствий заболевания. Особое внимание в последние годы уделяется таким осложнениям, как поражение центральной нервной системы (ЦНС), что связано не только с метаболическим дистрессом, но и с нейровоспалительными, сосудистыми и нейродегенеративными изменениями [1]. Согласно современным представлениям, ЦНС рассматривается как одна из ключевых мишеней при хроническом течении СД 1-го типа в детском возрасте [5].

Несмотря на то, что связь между СД и поражением структур головного мозга впервые была отмечена более века назад, только в последние десятилетия наблюдается значительный рост числа исследований, направленных на изучение влияния данного заболевания на когнитивные функции в педиатрической популяции [5]. Уже в начале XX века было отмечено, что пациенты с СД демонстрируют нарушения памяти и внимания [6]. В 1950-х годах для обозначения таких проявлений в клинической практике был предложен термин «диабетическая энцефалопатия», что стало основой для формирования отдельного направления в эндокринологической неврологии [6].

Современные клинико-нейропсихологические исследования убедительно демонстрируют, что у детей и подростков с СД 1-го типа наблюдается статистически

значимое снижение ряда когнитивных показателей по сравнению со здоровыми сверстниками [5, 7]. Наиболее часто страдают скорость психомоторной реакции, когнитивная гибкость, избирательное и устойчивое внимание, а также уровень общего интеллекта [3, 6, 7]. Согласно данным обобщённых мета-анализов, подростки с данным заболеванием демонстрируют достоверно более низкие результаты в тестах на оценку исполнительных функций, включая рабочую память, обучение и скорость обработки информации [8]. Более того, установлено, что клинически значимые когнитивные нарушения (КН) выявляются также у взрослых пациентов среднего возраста, у которых СД 1-го типа манифестировал в детстве, что указывает на стойкий и прогрессирующий характер нейрокогнитивного дефицита [7]. Таким образом, СД 1-го типа, развивающийся в детском возрасте, следует рассматривать как независимый фактор риска формирования КН и, в перспективе, нейродегенеративных заболеваний, включая деменцию [3].

Анализ современных источников свидетельствует о том, что патофизиологические основы развития КН при СД 1-го типа остаются до конца не выясненными и требуют дальнейшего углублённого изучения [2]. На сегодняшний день считается, что этиопатогенез когнитивных нарушений в контексте СД 1-го типа является многофакторным и полимеханистичным [1]. Он включает как непосредственные последствия нарушенного углеводного обмена и энергодифицита в нейронах, так и отдалённые последствия хронической сосудистой патологии, сопровождающейся изменением метаболизма головного мозга и нарушением гематоэнцефалического барьера [5].

В связи с вышесказанным, в рамках настоящего обзора предпринимается попытка систематизации патогенетических факторов, вовлечённых в развитие КН у детей и подростков с СД 1-го типа, с целью более глубокого понимания механизмов нейроцеребральной дисфункции и выработки потенциальных направлений для ранней диагностики, профилактики и коррекции данных нарушений.

Методология исследования

Настоящий обзор подготовлен на основе систематического и целенаправленного анализа актуальных научных публикаций, посвящённых изучению факторов риска и патофизиологических механизмов формирования КН при СД 1-го типа у детей и подростков. Информационный поиск проводился с привлечением авторитетных международных и отечественных источников, включённых в базы данных PubMed, Scopus, Google Scholar и eLibrary. Временные рамки анализа охватывали публикации за период с 2013 по 2023 годы включительно.

Ключевыми критериями включения являлись: наличие в публикациях прямых указаний на взаимосвязь между СД 1-го типа и КН в детском и подростковом возрасте, наличие описания патофизиологических механизмов, подтверждённых экспериментальными или клиническими данными, а также применение стандартизированных методов когнитивной оценки. Исключались публикации с ограниченным объёмом информации, недостаточным уровнем доказательности или описательные материалы без методологической базы. Поиск проводился с использованием следующих терминов и их комбинаций: type 1 diabetes mellitus, cognitive impairment, children, adolescents, neuroinflammation, glycemic control, hypoglycemia, hyperglycemia, HbA1c, diabetic ketoacidosis,

neurodevelopment, gut microbiota, oxidative stress и другие релевантные понятия. Всего в итоговый массив анализа было включено 50 источников различного типа, в том числе оригинальные статьи, систематические обзоры и мета-анализы.

Острая гипогликемия

Острая гипогликемия представляет собой одно из наиболее частых и потенциально опасных осложнений, возникающих у пациентов с СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте. Её патогенетическая роль в формировании КН на сегодняшний день подтверждена рядом экспериментальных и клинических исследований, что делает данное состояние предметом особого внимания в контексте невропедиатрии [3]. Основным источником энергии для головного мозга, как известно, является глюкоза, и при её дефиците в условиях гипогликемии нарушается метаболическая стабильность нейрональных структур [3].

В ходе гипогликемического эпизода происходят нарушения регуляции глюкозного транспорта в головной мозг, прежде всего за счёт дестабилизации работы транспортеров GLUT. Особое внимание уделяется GLUT1, GLUT3 и GLUT4 – ключевым участникам транспорта глюкозы в мозговую ткань [9]. Результаты доклинических моделей показали, что при гипогликемии активность этих транспортеров может как увеличиваться в условиях компенсаторного ответа, так и снижаться при повторных эпизодах, что приводит к ограничению поступления глюкозы в определённые зоны мозга, включая гиппокамп и мозжечок [9]. Установлено, что именно гиппокамп обладает высокой чувствительностью к глюкозному дефициту и повреждениям, связанным с нарушением энергетического обмена [9].

Помимо изменений в системе транспорта, гипогликемия оказывает непосредственное влияние на клеточный метаболизм, снижая выработку АТФ, активируя каскады апоптоза и способствуя окислительному стрессу [10]. Это может приводить к нарушению нейрональной интеграции, снижению нейропластичности и гибели нейронов, особенно в тех отделах, которые ответственны за память, внимание и исполнительные функции [11]. Повторяющиеся эпизоды гипогликемии, особенно в раннем возрасте, оказывают кумулятивное влияние, усугубляя степень нейродеструкции и формируя стойкие когнитивные дефициты.

Некоторые авторы описывают формирование так называемого патофизиологического порочного круга: гипогликемия провоцирует КН, а снижение когнитивных способностей, в свою очередь, ухудшает комплаентность и способность пациента эффективно контролировать уровень глюкозы, что повышает риск новых эпизодов гипогликемии [12]. Клинические наблюдения показывают, что дети, перенёвшие частые эпизоды тяжёлой гипогликемии, имеют достоверно худшие показатели в тестах на внимание, зрительную и вербальную память по сравнению со сверстниками без подобных эпизодов [8].

Особенно уязвимой категорией считаются дети, у которых дебют СД 1-го типа приходится на младший возраст. В этом периоде наблюдается максимальная незрелость нейрональных связей и высокая чувствительность головного мозга к энергетическим нарушениям [13]. В то же время следует учитывать, что не все исследования подтверждают прямую и статистически значимую связь

между частотой гипогликемий в детстве и последующим развитием КН. Некоторые данные свидетельствуют об отсутствии корреляции между числом эпизодов гипогликемии и выраженностью когнитивных дефицитов у детей с СД 1-го типа [6].

Интерес представляет также тот факт, что при длительном наблюдении за пациентами, перенёсшими гипогликемию в детстве, КН становятся более выраженными уже во взрослом возрасте. Это может свидетельствовать о наличии отсроченного негативного влияния гипогликемических эпизодов на нейрональное развитие и о постепенном снижении когнитивных резервов по мере взросления [14, 15].

Хроническая гипергликемия

Хронически повышенные уровни глюкозы в крови при СД 1-го типа у детей и подростков рассматриваются как один из ведущих факторов, способствующих развитию КН. Длительное существование гипергликемией оказывает системное воздействие на структуры головного мозга, формируя комплексные патофизиологические нарушения, включающие нейровоспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, митохондриальные расстройства, а также нарушение целостности гематоэнцефалического барьера [3].

Особенно значимыми в данном контексте являются патологические процессы, происходящие в гиппокампе – ключевой области, ответственной за процессы памяти, обучения и регуляции эмоционального фона. Исследования показывают, что хроническая гипергликемия сопровождается активацией провоспалительных каскадов в гиппокампальной зоне, что приводит к повреждению нейрональных структур и нарушению межнейрональных связей [16]. Установлено повышение уровней таких воспалительных медиаторов, как IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , а также активация сигнальных путей, связанных с NLRP3-инфламмасомой и HMGB1, что свидетельствует о выраженном воспалительном компоненте нейропатологии при СД 1-го типа [19].

Кроме воспалительных факторов, в патогенез КН вовлекаются механизмы апоптоза, индуцированные гипергликемией. В частности, отмечена активность каспазы-1, участвующей в процессах клеточной гибели, что усугубляет нейродеструктивные изменения [20]. Наряду с этим, хроническая гипергликемия способствует активации свободнорадикальных реакций, нарушению митохондриального дыхания и снижению энергетического потенциала нейронов, что особенно критично в педиатрическом возрасте, когда идёт активное формирование нейросетей.

Результаты нейровизуализационных и нейропсихологических исследований показывают, что дети с длительным нарушением гликемического контроля демонстрируют снижение объёма отдельных мозговых структур, особенно в лобной и височной долях, что коррелирует с ухудшением долговременной памяти, снижением когнитивной гибкости и замедлением обработки информации [21]. Эти изменения, как правило, имеют стойкий характер и не компенсируются при кратковременной нормализации гликемии.

Некоторые авторы подчёркивают, что даже умеренное, но хроническое превышение целевых уровней глюкозы в крови может вызывать структурные и функциональные нарушения в ЦНС, особенно при длительном

воздействии на незрелый мозг [22]. В клинической практике это проявляется снижением успеваемости в школе, затруднением в обучении новым навыкам, нарушением концентрации внимания и снижением мотивации. Дети с таким типом метаболического профиля чаще демонстрируют когнитивные дефициты при выполнении заданий на логическое мышление, зрительно-пространственную ориентацию и рабочую память.

Острая гипергликемия (диабетический кетоацидоз)

ДКА является тяжёлым острым осложнением СД 1-го типа, нередко сопровождающим его дебют и встречающимся в педиатрической популяции с высокой частотой [3]. На сегодняшний день установлено, что ДКА может вызывать острые и отдалённые изменения в структуре и функции головного мозга, в том числе приводить к формированию КН [23].

Механизмы повреждения ЦНС при ДКА включают активацию нейровоспалительных реакций, апоптотических процессов, нарушение нейрогенеза и запуск нейродегенеративных каскадов [24]. Исследования на животных моделях показали, что ДКА вызывает системное и центральное воспаление с вовлечением ключевых структур головного мозга, таких как гиппокамп и кора больших полушарий [27]. Установлено, что острая гипергликемия, характерная для ДКА, сопровождается усилением оксидативного стресса, нарушением энергетического метаболизма и вазогенным отёком, что усугубляет структурные повреждения мозговой ткани [25].

Доклинические эксперименты продемонстрировали, что воспалительная реакция в мозге, индуцированная ДКА, может сохраняться длительное время после нормализации гликемии, что указывает на вероятность отложенного влияния на когнитивные функции [27]. Также было показано, что эпизоды ДКА могут вызывать нарушение синаптической пластичности и снижение экспрессии нейротрофических факторов, отвечающих за выживание и развитие нейронов [28].

Клинические данные подтверждают, что даже однократный эпизод ДКА у ребёнка с СД 1-го типа может быть ассоциирован с незначительным снижением IQ и нарушением кратковременной памяти [29]. Результаты когортных исследований демонстрируют, что у детей с повторяющимися эпизодами ДКА чаще выявляются признаки КН, выражающиеся в снижении когнитивной гибкости, нарушении внимания и замедлении обработки информации [30].

Считается, что чем моложе возраст пациента на момент перенесённого эпизода ДКА, тем выше риск стойких когнитивных нарушений в будущем [30]. Это может быть связано с особенностями развития ЦНС в раннем возрасте, когда мозг особенно чувствителен к метаболическому стрессу и воспалительным повреждениям [27]. Кроме того, ДКА может вызывать транзиторные или стойкие изменения мозгового кровотока, нарушая перфузию критически важных областей и способствуя ишемическому повреждению [26].

Контроль гликированного гемоглобина (HbA1c)

HbA1c является интегральным биомаркером, отражающим уровень гликемии за предшествующие 2–3 месяца и широко используется в клинической практике для оценки эффективности метаболического контроля у пациентов с СД 1-го типа [31]. Исследования показывают, что

повышение уровня HbA1c достоверно ассоциировано с ухудшением когнитивных функций у детей и подростков с данным заболеванием [31].

Одним из основных механизмов, связывающих высокий уровень HbA1c с КН, считается усиление системного и нейронального воспаления, а также оксидативного стресса, приводящего к повреждению сосудов и нейронов [32]. Установлена положительная корреляция между уровнем HbA1c и выраженностью когнитивного дефицита, особенно в таких сферах, как внимание, кратковременная память и исполнительные функции [32]. Подростки с неудовлетворительным гликемическим контролем демонстрируют снижение показателей IQ и ухудшение способности к концентрации по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA1c находится в целевых пределах [32].

В одном из исследований сообщалось, что у детей с уровнем HbA1c выше 7% когнитивные нарушения выявлялись в 61,3% случаев, тогда как при значениях ниже этого порога КН встречались только у 11,1% пациентов [23]. Данный факт подчёркивает значимость гликемического контроля как независимого прогностического фактора в отношении когнитивного функционирования. Более того, дети с повышенным HbA1c демонстрировали худшие результаты при выполнении заданий, связанных с математическим счётом, логикой и зрительно-пространственным мышлением [33].

Нарушение гликемического контроля может также приводить к нарушению нейрогенеза и снижению экспрессии белков, ответственных за формирование и стабилизацию синаптических связей, что обуславливает снижение когнитивной пластичности [32]. В связи с этим контроль HbA1c приобретает значение не только как параметр метаболического благополучия, но и как инструмент оценки рисков нейropsychологических отклонений.

Незрелость центральной нервной системы

Одним из существенных факторов, повышающих уязвимость детей с СД 1-го типа к развитию КН, является функциональная и морфологическая незрелость центральной нервной системы в детском и подростковом возрасте [34]. ЦНС в этот период находится в стадии активного формирования, характеризующегося ростом нейрональных связей, миелинизацией и становлением нейротрансмиттерных систем, что делает её особенно чувствительной к метаболическим нарушениям [34].

Данные нейровизуализационных исследований свидетельствуют о наличии структурных изменений головного мозга у детей с СД 1-го типа, в частности уменьшения объёма белого и серого вещества по сравнению с контрольной группой [34]. Эти изменения ассоциированы с когнитивными дефицитами, включающими снижение скорости обработки информации, нарушения внимания и рабочей памяти. Более того, снижение перфузии и кровоснабжения определённых участков мозга у детей с СД 1-го типа было зафиксировано даже при отсутствии выраженных осложнений или длительного стажа заболевания [35].

Установлено, что дети с недавним дебютом заболевания демонстрируют снижение мозгового кровотока в зрительной и сенсомоторной коре, что может указывать на раннее вовлечение этих областей в патологический процесс [35]. Даже при относительно стабильном метаболическом контроле фиксировались изменения в ней-

рофизиологических параметрах, что подчёркивает роль возрастной уязвимости мозга как одного из ключевых факторов риска формирования КН.

Дополнительно было показано, что дети с СД 1-го типа демонстрируют снижение показателей IQ и моторной координации по сравнению с детьми без данной патологии, даже в случаях отсутствия тяжёлых гипо- или гипергликемических эпизодов [36]. Это указывает на то, что сам факт наличия заболевания, накладывающийся на этапы формирования нейрокогнитивных функций, может оказывать неблагоприятное влияние на когнитивное развитие независимо от других осложнений.

Продолжительность заболевания

Длительность течения СД 1-го типа у детей и подростков представляет собой важный фактор, потенциально влияющий на риск формирования КН. С накоплением метаболических нарушений и развитием хронических осложнений увеличивается вероятность вовлечения ЦНС в патологический процесс, даже при отсутствии острых клинических манифестаций [3].

Исследования показывают, что длительное существование СД 1-го типа ассоциировано с нарастанием когнитивного дефицита, включая ухудшение памяти, внимания и скорости психической реакции [37]. Причём подобные нарушения выявляются и у пациентов без выраженных сосудистых осложнений, что указывает на возможное прямое воздействие длительного метаболического дисбаланса на мозговые структуры [37]. Установлено, что кумулятивный эффект хронической гипергликемии и сопутствующих нарушений энергетического обмена с течением времени приводит к структурным и функциональным изменениям в нейрональных сетях, особенно в префронтальной и височной коре [3].

Ряд когортных исследований продемонстрировал, что пациенты, у которых заболевание началось в детском возрасте и продолжалось более 10 лет, имели более выраженные проявления КН в зрелом возрасте по сравнению с теми, у кого СД 1-го типа развился позже [7, 38]. Это подчёркивает значимость возраста дебюта и длительности заболевания как взаимосвязанных факторов, усугубляющих риск нейрокогнитивного дефицита. Причём раннее начало заболевания ассоциируется не только с более высокой частотой КН, но и с более тяжёлой их выраженностью.

Также было показано, что продолжительное течение заболевания связано с усилением микроваскулярных и нейровоспалительных процессов, что дополнительно влияет на нейродегенерацию и когнитивную нестабильность [39]. Снижение когнитивного резерва у пациентов с длительным стажем СД 1-го типа может проявляться в снижении обучаемости, ухудшении исполнительных функций и снижении адаптивных возможностей при психоэмоциональных и учебных нагрузках.

Микрососудистые осложнения

Микрососудистые осложнения СД 1-го типа, включая диабетическую нефропатию и ретинопатию, представляют собой важное звено в патогенезе КН у детей и подростков. Эти осложнения не только отражают системное сосудистое повреждение, но и прямо или опосредованно участвуют в нарушении церебральной микроциркуляции, что может приводить к снижению когнитивных функций [40].

Результаты клинических исследований указывают на наличие связи между альбуминурией и снижением когнитивной активности у педиатрических пациентов с СД 1-го типа [41]. Выявлено, что нарушение функции почек на фоне диабетической нефропатии сопровождается ухудшением внимания, исполнительных функций и скорости обработки информации. Подобные изменения, по-видимому, обусловлены нарушением системного гомеостаза, нарастающим воспалением и изменением водно-электролитного баланса, что в совокупности влияет на работу ЦНС [41].

Диабетическая ретинопатия также рассматривается как индикатор микрососудистого поражения, ассоциированного с КН. Нарушения в сосудистой сети сетчатки, такие как сужение артерий и расширение вен, имеют корреляцию с атрофией головного мозга, особенно белого вещества, что, в свою очередь, связывается с когнитивными дефицитами [42]. Подобные сосудистые изменения являются отражением более широкого системного процесса, включающего церебральную гипоперфузию и снижение доставки глюкозы к нейронам [43].

Нейровизуализационные данные подтверждают, что у детей с СД 1-го типа и микрососудистыми осложнениями наблюдается уменьшение объёмов белого вещества, особенно в перивентрикулярных и субкортикальных зонах [44]. Эти морфологические изменения коррелируют с ухудшением когнитивных показателей, в том числе снижением вербального интеллекта, замедлением темпа выполнения заданий и нарушением рабочей памяти. Таким образом, степень выраженности микрососудистых изменений может использоваться как предиктор риска развития КН.

Особое значение имеет то, что церебральные микрососудистые нарушения могут развиваться субклинически и быть неочевидными при рутинном обследовании, однако они оказывают значительное влияние на функциональное состояние ЦНС. Это подчёркивает важность раннего выявления и активного контроля микрососудистых осложнений у детей с СД 1-го типа не только с позиции профилактики нефро- и ретинопатии, но и как меры предупреждения когнитивной дисфункции.

Дисбактериоз кишечника

В последние годы всё большее внимание уделяется роли кишечной микробиоты в регуляции функций ЦНС, в том числе в контексте развития КН у пациентов с СД 1-го типа. Кишечно-мозговая ось, представляющая собой двунаправленную коммуникационную систему между кишечником и головным мозгом, задействована в регуляции нейровоспаления, синтеза нейромедиаторов и формирования поведенческих реакций, что обуславливает её патогенетическую значимость при метаболических заболеваниях [3].

Исследования показывают, что при СД 1-го типа у детей и подростков наблюдаются значительные изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением численности бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, в частности уксусной кислоты [45]. Дефицит ацетат-синтезирующих бактерий оказывает влияние на экспрессию синаптофизина в гиппокампе, нарушая когнитивные процессы, такие как обучение и память [46].

Механизмы, связывающие дисбактериоз с КН, включают увеличение проницаемости кишечного барьера,

активацию системного воспалительного ответа, а также усиление нейровоспаления в структурах мозга. Было показано, что изменение микробиоты способствует экспрессии провоспалительных цитокинов и активации микроглии, что приводит к нарушению нейронального гомеостаза [3].

В доклинических экспериментах было установлено, что восстановление баланса кишечной микрофлоры с помощью пробиотиков или медикаментозных средств, таких как метформин, может оказывать нейропротективный эффект. У животных с СД 1-го типа применение метформина приводило к снижению глюкозы в крови, нормализации состава микробиоты и подавлению нейровоспаления, что сопровождалось улучшением когнитивных функций [47].

Качество питания

Питание играет ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза, особенно у детей с СД 1-го типа, и оказывает прямое и опосредованное влияние на когнитивные функции. Несбалансированный рацион может не только усугублять течение основного заболевания, но и способствовать формированию КН за счёт метаболических, сосудистых и нейровоспалительных механизмов [48].

Одним из факторов, связывающих качество питания с когнитивным статусом, является индекс массы тела. Установлена прямая корреляция между избыточной массой тела и снижением когнитивных способностей, включая память, внимание и исполнительные функции [48]. У пациентов с СД 1-го типа сочетание ожирения и метаболической нестабильности усугубляет риск церебральных осложнений, в том числе когнитивного дефицита.

Дополнительное значение имеет дислипидемия, которая часто сопровождает нарушения пищевого поведения. Исследования показывают, что у детей с СД 1-го типа и триглицеридами выше 150 мг/дл КН выявляются в 78,6% случаев, тогда как в контрольной группе такие нарушения встречаются значительно реже [49]. Повышенные уровни липидов ассоциированы с сосудистыми нарушениями, воспалением и снижением метаболической активности головного мозга.

Пищевые привычки, основанные на потреблении продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и трансжиров, также были связаны с увеличением частоты и выраженности КН. Диеты с преобладанием этих компонентов способствуют активации провоспалительных путей, нарушению функции эндотелия и снижению нейрональной пластичности [50]. В противоположность этому, рационы, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, антиоксидантами и витаминами группы В, оказывают нейропротективный эффект и могут снижать проявления когнитивных расстройств [50].

Заключение

КН у детей и подростков с СД 1-го типа представляют собой клинически значимое и патофизиологически многослойное явление, обусловленное сложным взаимодействием метаболических, сосудистых, воспалительных и нейродегенеративных факторов. Современные данные свидетельствуют о том, что формирование когнитивной дисфункции начинается уже на ранних этапах заболевания и может оставаться незамеченным без целенаправленного нейропсихологического скрининга.

Среди ведущих патогенетических звеньев, способствующих развитию КН, наибольшее значение имеют эпизоды острой гипогликемии, хроническая гипергликемия, ДКА, продолжительность заболевания, неудовлетворительный гликемический контроль (включая повышенные уровни HbA1c), микрососудистые осложнения, нарушения состава кишечной микробиоты, а также несбалансированное питание. Каждый из перечисленных факторов может вносить самостоятельный вклад в ухудшение когнитивных функций, но наиболее часто они действуют синергически, усугубляя нейрпатологические изменения.

Незрелость ЦНС в педиатрическом возрасте делает головной мозг особенно чувствительным к метаболическим и воспалительным воздействиям, что повышает уязвимость нейрональных структур к внешним и внутренним патогенам. На этом фоне длительное течение заболевания, в сочетании с неблагоприятными метаболическими параметрами, формирует основу для стойких и прогрессирующих когнитивных дефицитов. При этом часть нейрпсихологических нарушений может оставаться латентной в детском возрасте и проявляться более выражено во взрослой жизни, что делает их раннее выявление и профилактику особенно актуальными.

Для повышения эффективности клинического наблюдения за пациентами с СД 1-го типа требуется интеграция оценки когнитивного статуса в стандартную практику. Применение нейрпсихологических тестов, лабораторных маркеров и методов нейровизуализации может способствовать более раннему выявлению КН и индивидуализации подходов к их коррекции. Важным направлением остаётся развитие персонализированных профилактических стратегий, включающих гликемический контроль, образовательные и когнитивные тренинги, психолого-педагогическое сопровождение и нутритивную поддержку.

Литература / References

1. Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022;18(1):46–49.
2. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2022;18(1):46–49. (In Russ.).
3. Bykov Yu.V. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6–2. <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
4. Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects. *Modern problems of science and education*. 2022;6–2. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
5. Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T., Yuan X.Y., Wang X.G. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon*. 2022;8(8):e10073. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10073>
6. van Duinkerken E., Ijzerman R.G., Klein M., Moll A.C., Snoek F.J., Scheltens P. et al. Disrupted subject-specific gray matter network properties and cognitive dysfunction in type 1 diabetes patients with and without proliferative retinopathy. *Hum. Brain Mapp*. 2016;37:1194–1208. <https://doi.org/10.1002/hbm.23096>
7. Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(1):4–12. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
8. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
9. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2015;1353:60–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
10. Nunley K.A., Rosano C., Ryan C.M., Jennings J.R., Aizenstein H.J., Zgibor J.C. et al. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1768–1776. <https://doi.org/10.2337/dc15-0041>
11. Urakami T. Severe hypoglycemia: Is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:609. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00609>
12. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv*. 2020;472:1299–1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>
13. Languren G., Montiel T., Ramirez-Lugo L., Balderas I., Sánchez-Chávez G., Sotres-Bayón F. et al. Recurrent moderate hypoglycemia exacerbates oxidative damage and neuronal death leading to cognitive dysfunction after the hypoglycemic coma. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*. 2019;39:808–821. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733640>
14. McNeilly A.D., Gallagher J.R., Dinkova-Kostova A.T., Hayes J.D., Sharkey J., Ashford M.L. et al. Nrf2-Mediated neuroprotection against recurrent hypoglycemia is insufficient to prevent cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:3151–3160. <https://doi.org/10.2337/db15-1653>
15. Yaffe K., Falvey C.M., Hamilton N., Harris T.B., Simonsick E.M., Strotmeyer E.S. et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern. Med*. 2013;173:1300–1306. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>
16. Cato A., Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr*. 2016;29:197–202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
17. Shalimova A., Graff B., Gasecki D., Wolf J., Sabisz A., Szurowska E. et al. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019;104:2239–2249. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01315>
18. Aberdeen H., Battles K., Taylor A., Garner-Donald J., Davis-Wilson A., Rogers B.T. et al. The aging vasculature: glucose tolerance, hypoglycemia and the role of the serum response factor. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2021;8(5):58. <https://doi.org/10.3390/jcdd8050058>
19. Li X.R., Yu P.Q., Yu Y.H., Xu T., Liu J., Cheng Y. et al. Hydrogen sulfide ameliorates high glucose-induced pro-inflammation factors in HT-22 cells: involvement of SIRT1-mTOR/NF-κB signaling pathway. *Int. Immunopharm*. 2021;95:107545. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107545>
20. Yang X., Chen Y.Q., Zhang W.S., Zhang Z., Yang X., Wang P. et al. Association between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction analyzed by MRI in diabetes patients. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020;13:4059–4065. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S271160>
21. Xu T., Liu J., Li X.R., Yu Y., Luo X., Zheng X. et al. The mTOR/NF-κB pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy. *Mol. Neurobiol*. 2021;58:3848–3862. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02390-1>
22. Rom S., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Seliga A., Winfield M., Heldt N.A. et al. Hyperglycemia-driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2 mouse models. *Mol. Neurobiol*. 2019;56:1883–1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>
23. Wang J.C., Wang L., Zhou J., Qin A., Chen Z.J. The protective effect of formononetin on cognitive impairment in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. *Biomed. Pharmacother*. 2018;106:1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.063>
24. Chen H.J., Lee Y.J., Huang C.C., Lin Y.F., Li S.T. Serum brain-derived neurotrophic factor and neurocognitive function in children with type 1 diabetes. *J. Formos. Med. Assoc*. 2021;120(Pt.1):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.011>
25. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am. Psychol*. 2016;71(7):563–576. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
26. Li W., Huang E., Gao S.J. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J. Alzheimers Dis*. 2017;57:29–36. <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>
27. Nakano M., Nagaishi K., Konari N., Saito Y., Chikenji T., Mizuete Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes. *Sci. Rep*. 2016;6:24805. <https://doi.org/10.1038/srep24805>
28. Wang X., Yu S., Hu J.P., Wang C.Y., Wang Y., Liu H.X. Streptozotocin-induced diabetes increases amyloid plaque deposition in AD transgenic mice through modulating AGEs/RAGE/NF-κB pathway. *Int. J. Neurosci*. 2014;124:601–608. <https://doi.org/10.3109/00207179.2013.866110>
29. Glaser N., Sasaki-Russell J., Cohen M., Little C., O'Donnell M., Sall J. Histological and cognitive alterations in adult diabetic rats following an episode of juvenile diabetic ketoacidosis: Evidence of permanent cerebral injury. *Neurosci. Lett*. 2017;650:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.035>

27. Glaser N., Chu S., Hung B., Fernandez L., Wulff H., Tancredi D. et al. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(2):e001793. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001793>
28. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K., Agha A., Merwick A. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2019;19:71. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0398-8>
29. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J. et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:2768–2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>
30. Sayed M.H., Hegazi M.A., Abdulwahed K., Moussa K., El-Deek B.S., Gabel H. et al. Risk factors and predictors of uncontrolled hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, western Saudi Arabia. *J. Diabetes.* 2017;9(2):190–199. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12404>
31. Zheng F.F., Yan L., Yang Z.C., Zhong B.L., Xie W.X. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English longitudinal study of ageing. *Diabetologia.* 2018;61(4):839–848. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>
32. He J., Li S.C., Liu F., Zheng H., Yan X., Xie Y. et al. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes.* 2018;10(12):948–957. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12775>
33. Kirchhoff B.A., Jundt D.K., Doty T., Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes.* 2017;18(6):443–449. <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>
34. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Karijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007917>
35. Song J.W., Cui S.H., Chen Y.M., Ye X., Huang X., Su H. et al. Disrupted regional cerebral blood flow in children with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus: an arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging study. *Front. Neurol.* 2020;11:572. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00572>
36. Bjornstad P., Schäfer M., Truong U., Cree-Green M., Pyle L., Baumgartner A. et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2018;138:2895–2907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035525>
37. Awad A., Lundqvist R., Rolandsson O., Sundstrom A., Eliasson M. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: a case-control study. *J. Diabet. Complicat.* 2017;31(8):1328–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023>
38. Tonoli C., Heyman E., Roelands B., Pattyn N., Buyse L., Piacentini M.F. et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J. Diabetes.* 2014;6(6):499–513. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12193>
39. Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatr. Psychiatr. Epidemiol.* 2018;53(11):1149–1160. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3>
40. Amutha A., Ranjit U., Anjana R.M., Shanthi C.S., Rajalakshmi R., Venkatesan U. et al. Clinical profile and incidence of microvascular complications of childhood and adolescent onset type 1 and type 2 diabetes seen at a tertiary diabetes center in India. *Pediatr. Diabetes.* 2021;22(1):67–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.13033>
41. Sacre J.W., Magliano D.J., Zimmet P.Z., Polkinghorne K.R., Chadban S.J., Anstey K.J., Shaw J.E. Associations of chronic kidney disease markers with cognitive function: a 12-year follow-up study. *J. Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):S19–S30. <https://doi.org/10.3233/JAD-180498>
42. Gupta P., Gan A.T.L., Man R.E.K., Fenwick E.K., Sabanayagam C., Mitchell P. et al. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103:1605–1609. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312807>
43. Fakh W., Mroueh A., Salah H., Eid A.H., Obeid M., Kobeissy F. et al. Dysfunctional cerebrovascular tone contributes to cognitive impairment in a non-obese rat model of prediabetic challenge: role of suppression of autophagy and modulation by anti-diabetic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2020;178:114041. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114041>
44. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* 2017;95(4):943–972. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
45. Gareau M.G. Cognitive function and the microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016;131:227–246. <https://doi.org/10.1016/bs.in.2016.08.001>
46. Zheng H., Xu P.T., Jiang Q.Y., Xu Q., Zheng Y., Yan J. et al. Depletion of acetate-producing bacteria from the gut microbiota facilitates cognitive impairment through the gut-brain neural mechanism in diabetic mice. *Microbiome.* 2021;9:145. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01088-9>
47. Ma X.Y., Xiao W.C., Li H., Pang J., Xue F., Wan L. et al. Metformin restores hippocampal neurogenesis and learning and memory via regulating gut microbiota in the obese mouse model. *Brain Behav. Immun.* 2021;95:68–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.011>
48. Kumar N., Singh V.B., Meena B.L., Kumar D., Kumar H., Saini M.L. et al. Mild cognitive impairment in young type 1 diabetes mellitus patients and correlation with diabetes control, lipid profile, and high-sensitivity C-reactive protein. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018;22(6):780–784. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_58_18
49. Noori H., Gheini M.R., Rezaei-Manesh N., Saeedi R., Aliabadi H.R., Sahraian M.A. et al. The correlation between dyslipidemia and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;36:101415. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101415>
50. Salameh T.S., Rhea E.M., Banks W.A., Hanson A.J. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016;241(15):1676–1683. <https://doi.org/10.1177/1535370216660770>

Информация о вкладе авторов

Камаева К.С., Быков Ю.В. сформулировали цель и концепцию обзорной статьи, выстроили структуру обзора; Камаева К.С. работала над всеми разделами обзора; Быков Ю.В. внёс вклад в доработку исходного варианта рукописи и научную редактуру.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Камаева Ксения Савровна, студент, СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия, e-mail: kamaevaksusha@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0001-0303-9950>.

Быков Юрий Витальевич, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия, e-mail: yubykov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Поступила 26.04.2023;
рецензия получена 27.08.2023;
принята к публикации 29.10.2025.

Information on author contributions

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V. formulated the purpose and concept of the review article, built the structure of the review. Kamaeva K.S. worked on all sections of the review; Bykov Yu.V. contributed to the revision of the original version of the manuscript and scientific editing.

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

Information about the authors

Ksenia S. Kamaeva, student, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: kamaevaksusha@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0001-0303-9950>.

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.) Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: yubykov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Received 26.04.2023;
review received 27.08.2023;
accepted for publication 29.10.2025.

Взаимосвязь гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа в инфарцированном миокарде и сывороточных биомаркеров воспаления в раннем постинфарктном периоде

Ильюшенкова Ю.Н., Трусов А.А., Кравченко Е.С., Рябов В.В., Сазонова С.И.

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. На сегодняшний день радионуклидная визуализация соматостатиновых рецепторов 2-го типа (SSTR-2) имеет большие перспективы в качестве нового маркера сердечно-сосудистого воспаления. Однако до сих пор остается неизвестным, является ли локальное воспаление, а также высокое содержание макрофагов в зоне инфаркта, экспрессирующих на своей мембране SSTR-2, положительным или отрицательным фактором для заживления миокарда.

Цель: оценка взаимосвязи биомаркеров воспаления как показателей системного ответа на ишемическое повреждение и локального воспалительного ответа в миокарде, измеренного с помощью SSTR-2-направленной визуализации в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы. В исследование вошли 23 пациента с острым первичным инфарктом миокарда передней стенки и подъемом сегмента ST (STEMI). В 1-е сут (до проведения чрескожного вмешательства (ЧКВ)) и на 5-е сут после острого инфаркта миокарда (ОИМ) у всех пациентов проводился забор венозной крови для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). На 5–6-е сут после развития острого коронарного события всем пациентам была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) / компьютерная томография (КТ) с ^{99m}Tc -Тектронидом, а на 7-е сут после развития острого коронарного синдрома (ОКС) – перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое.

Результаты. Согласно результатам исследования, вч-СРБ и ИЛ-6, измеренные в 1-е и 5-е сут, имели отрицательную корреляционную взаимосвязь с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и положительную корреляционную взаимосвязь с суммарным баллом дефекта перфузии (SRS). При этом показатель SUVmax не был статистически значимо взаимосвязан с уровнями вч-СРБ и ИЛ-6. В то же время SUVmax умеренно коррелировал с SRS ($r = 0,517$; $p = 0,011$). В моделях однофакторной линейной регрессии SUVmax не влиял на уровни вч-СРБ и ИЛ-6. В то же время SRS в покое оказывал статистически значимое воздействие на изменение уровней биомаркеров воспаления. Также стоит отметить, что корреляционная взаимосвязь между SUVmax и SRS отсутствовала.

Заключение. Было показано, что интенсивность аккумуляции аналога соматостатина ^{99m}Tc -Тектронид в миокарде ЛЖ в раннем постинфарктном периоде не ассоциирована с уровнями биомаркеров воспаления. Полученные нами данные, с одной стороны, указывают на активацию клеточных и биохимических путей воспалительной каскада, с другой стороны, свидетельствуют о возможной противовоспалительной роли гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа.

Ключевые слова:	ОФЭКТ / КТ; SUVmax; соматостатиновые рецепторы 2-го типа; постинфарктное воспаление; ^{99m}Tc -Тектронид; интерлейкин-6; высокочувствительный С-реактивный белок.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках государственного задания ФНИ № 122020300044-8.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протоколы № 198 27.05.2020 г., № 226 от 24.02.2022 г.).
Для цитирования:	Ильюшенкова Ю.Н., Трусов А.А., Кравченко Е.С., Рябов В.В., Сазонова С.И. Взаимосвязь гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа в инфарцированном миокарде и сывороточных биомаркеров воспаления в раннем постинфарктном периоде. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2707

The relationship between overexpression of somatostatin receptor type 2 in the infarcted myocardium and serum biomarkers of inflammation in the early post-infarction period

Ilyushenkova Ju.N., Trusov A.A., Kravchenko E.S., Ryabov V.V., Sazonova S.I.

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. Radionuclide imaging of somatostatin receptor type 2 (SSTR-2) shows great promise as a novel marker of cardiovascular inflammation. However, it is still unclear whether local inflammation and high levels of macrophages in the infarct area that overexpress SSTR-2 are positive or negative factors for myocardial healing.

Aim: To assess the relationship between inflammatory biomarkers as indicators of the systemic response to ischemic injury and the local inflammatory response in the myocardium, as measured by SSTR-2-targeted imaging, during the early post-infarction period.

Material and Methods. Twenty-three patients with acute primary anterior wall myocardial infarction and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were included in the study. On the first day (before percutaneous intervention) and on the fifth day after acute myocardial infarction (AMI), venous blood was collected from all patients to determine hsCRP and IL-6 levels. Five to six days after the acute coronary event, all patients underwent single-photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) with ^{99m}Tc-Tektrotyd. Seven days after the acute coronary event, they underwent myocardial perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI at rest.

Results. The results of the study indicated a negative correlation between hs-CRP and IL-6 levels on days 1 and 5 with left ventricular ejection fraction (LVEF) and a positive correlation with the summed rest score (SRS). Concurrently, SUVmax exhibited no correlation with hsCRP and IL-6 levels. At the same time SUVmax exhibited a moderate correlation with SRS ($r = 0.517$, $p = 0.011$). In the context of univariate linear regression, SUVmax demonstrated no statistically significant impact on hs-CRP and IL-6 levels. Concurrently, the total resting perfusion defect score (SRS) exerted an influence on the alteration in the levels of inflammatory biomarkers. It is also noteworthy that no regression relationship was identified between SUVmax and SRS.

Conclusion. The findings indicated that the intensity of accumulation of somatostatin analog ^{99m}Tc-Tektrotyd in the left ventricular myocardium during the early postinfarction period is not associated with the levels of inflammatory biomarkers. Our findings indicate the activation of cellular and biochemical pathways of the inflammatory cascade. Conversely, the study identified a potential anti-inflammatory function of somatostatin receptor type 2 hyperexpression.

Keywords:	SPECT / CT; SUVmax; somatostatin receptor type 2; postinfarct inflammation; ^{99m} Tc-Tektrotyd; interleukin-6; highly sensitive C-reactive protein.
Funding:	the research was supported by governmental assignment № 122020300044-8.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by local Ethical Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС (protocols No. 198 27.05.2020, No. 226 or 24.02.2022).
For citation:	Ilyushenkova Ju.N., Trusov A.A., Kravchenko E.S., Ryabov V.V., Sazonova S.I. The relationship between overexpression of somatostatin receptor type 2 in the infarcted myocardium and serum biomarkers of inflammation in the early post-infarction period. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2707

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из главных причин смертности и заболеваемости в мире, что обуславливает необходимость глубокого изучения механизмов, способствующих его патогенезу и разработке новых методов терапии [1]. В последние десятилетия внимание исследователей привлекает не только механизмы, непосредственно приводящие к некрозу сердечной мышцы, но и комплексные системные реакции на ишемию и реперфузию [2]. Ключевым компонентом этих реакций яв-

ляется воспалительный процесс, который включает как локальные, так и системные воспалительные ответы. Локальное воспаление, развивающееся в области повреждения миокарда, играет важную роль в процессе репарации, однако его взаимодействие с системным иммунным ответом может существенно влиять на прогноз и исход заболевания [3].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что рецепторы соматостатина второго типа (SSTR-2) играют важную роль в патофизиологии постинфарктного состояния миокарда, в частности, в модуляции воспалительных

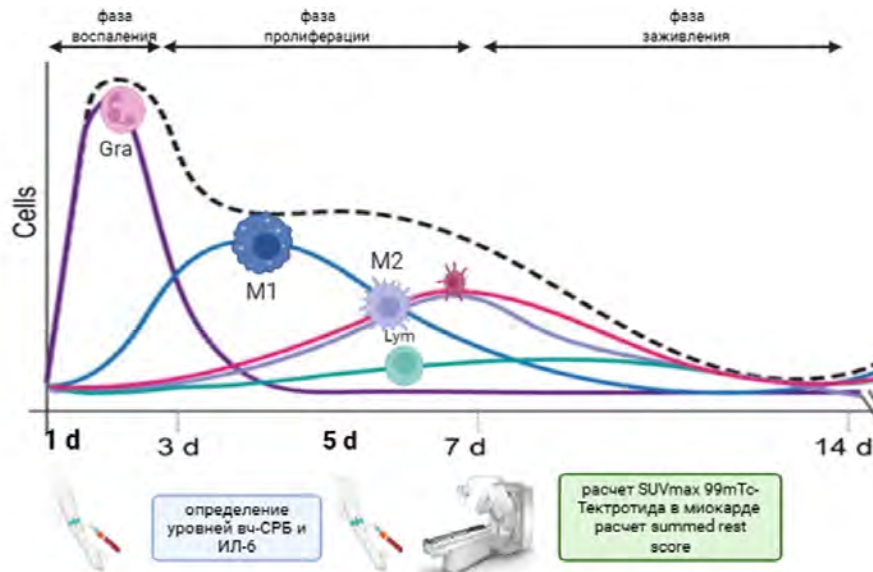


Рис. 1. Клинический дизайн исследования, совмещенный с таймлайном течения воспалительной, пролиферативной и репаративной фаз в постинфарктном периоде (адаптировано Thackeray J., 2018)¹

Примечание: Gra - гранулоциты, M1 – макрофаги с провоспалительной поляризацией, M2 – макрофаги с противовоспалительной поляризацией, Lym – лимфоциты, STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Fig. 1. The clinical study design with the timeline of the inflammatory, proliferative and repair phases in the post-infarction period (adapted from Thackeray J., 2018)

Note: Granulocytes (Gr), macrophages with proinflammatory polarization (M1), macrophages with anti-inflammatory polarization (M2), lymphocytes (Lym), ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6).

процессов и апоптозе кардиомиоцитов [4]. В экспериментальных исследованиях было показано, что в условиях ИМ происходит изменение экспрессии SSTR-2, что может быть связано с процессами репарации и ремоделирования миокарда. В то же время предполагается, что SSTR-2 избыточно экспрессируется CD68-позитивными макрофагами, активное привлечение которых наблюдается в первые 3 сут от начала острого повреждения миокарда [5].

На сегодняшний день SSTR-2-направленная визуализация имеет большие перспективы в качестве нового маркера сердечно-сосудистого воспаления. Данный подход потенциально позволяет не только локализовать очаги повреждения, но и оценить активность воспалительных реакций, что критически важно для прогнозирования неблагоприятных событий и выбора тактики лечения. В нескольких исследованиях была показана возможность использования радионуклидных индикаторов, тропных к SSTR-2 для визуализации зоны инфаркта [5, 6].

Однако до сих пор остается неизвестным, является ли локальное воспаление, а также высокое содержание макрофагов в зоне инфаркта, экспрессирующих на своей мембране SSTR-2, положительным или отрицательным фактором для заживления миокарда. Кроме того, сами механизмы взаимодействия соматостатина и SSTR-2 при ИМ до сих пор недостаточно изучены.

Цель исследования: оценка взаимосвязи биомаркеров воспаления как показателей системного ответа на ишемическое повреждение и локального воспалительного ответа в миокарде, измеренного с помощью SSTR-2-направленной визуализации в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы

В исследование вошли 23 пациента (медиана возраста 57 лет [50–61]) с острым первичным ИМ передней стенки и подъемом сегмента ST (STEMI).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов старше 18 лет с первичным передним острым инфарктом миокарда (ОИМ) и подъемом сегмента ST.

2. Наличие добровольного информированного согласия пациента на исследование.

Критерии исключения из исследования:

1. Повторный ИМ.
2. Отсутствие подъема сегмента ST.
3. Миокардит, инфекционный эндокардит, воспалительная кардиомиопатия.
4. Предшествующая терапия аналогами соматостатина.

5. Выраженная почечная недостаточность.

6. Отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам при поступлении в стационар было выполнено лабораторно-инструментальное обследование, предусмотренное клиническими рекомендациями МЗ РФ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2022), чрескожное вмешательство (ЧКВ) со стентированием передней нисходящей коронарной артерии (с предшествующим тромболитическим или без него), а также консервативное лечение в соответствии с рекомендациями.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

¹ Адаптировано из: Thackeray J.T., Bengel F.M. Molecular imaging of myocardial inflammation with positron emission tomography post-ischemia: a determinant of subsequent remodeling or recovery. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(9):1340–1355. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.026>

Оценка системного воспалительного ответа

В 1-е сут (до проведения ЧКВ) и на 5-е сут после ОИМ у всех пациентов проводился забор венозной крови для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Оценка локального воспалительного ответа

ОФЭКТ / КТ с ^{99m}Tc -Тектритидом

На 5–6-е сут после развития острого коронарного события всем пациентам была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) / КТ с ^{99m}Tc -Тектритидом (^{99m}Tc -HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-oktreotide]; IAE POLATOM).

Гибридное исследование сердца, а также расчет максимального значения стандартизованного показателя накопления (Maximum Standardized Uptake Value – SUVmax) ^{99m}Tc -Тектритида осуществлялись на ОФЭКТ / КТ томографе GE Discovery NM/CT 850 (США), оснащенном низкоэнергетическими коллиматорами высокого разрешения и высокой чувствительности. Запись скинтиграфических изображений в томографическом режиме проводилась через 3 ч после внутривенной инъекции 550 МБк ^{99m}Tc -Тектритида в 64 проекции в матрицу 128 × 128 пикселя, размер пикселя – 1,72 мм, зум 1, время записи 1 проекции – 15 с. По окончании записи ОФЭКТ, не меняя положения тела пациента и высоты томографического стола, выполнялась КТ грудной клетки в режиме коррекции аттенуации со следующими характеристиками сканирования: режим спиральный, напряжение трубки – 140 кВ, сила тока – 30 мА, толщина среза – 1,25 мм. Непосредственно перед инъекцией ^{99m}Tc -Тектритида и после нее проводилось измерение активности шприца в радиометре с фиксированием времени измерения.

Оценка и интерпретация изображений гибридного исследования, определение локализации аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) выполнялись с использованием программного приложения Volumetrix MI рабочей станции Advantage Workstation 4.6 (GE Healthcare). Сегментация аккумулярованного РФП в миокарде и количественная оценка осуществлялись на заключительном этапе обработки изображений перед просмотром. Для расчета SUVmax использовались следующие параметры: рост и вес пациента, активность РФП в шприце до введения и после введения, время измерения шприцев, время инъекции, период полураспада ^{99m}Tc , чувствительность камеры (160 cnt/min/ μCi), единица измерения радиоактивности (mCi). Все необходимые данные вводились в таблицу. Затем с помощью инструмента «кисть» осуществлялась сегментация аккумулярованного РФП, контролируя точность в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях, а также на КТ-изображениях сердца. По окончании сегментации приложение Volumetrix MI автоматически рассчитывало значение SUVmax.

Перфузионная скинтиграфия миокарда

Для оценки локализации, размера и глубины дефекта перфузии на 7-е сут после развития острого коронарного синдрома (ОКС) всем пациентам была выполнена перфузионная скинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое. Полуколичественная оценка дефекта перфузии

выражалась как суммарный балл дефекта перфузии (summed rest score – SRS).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Jamovi 2.6.44. Количественные показатели представлены медианой (Me) и межквартильным диапазоном [Q1–Q3]; категориальные признаки – абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Статистическую значимость различий между двумя зависимыми выборками оценивали по критерию Уилкоксона. Для определения силы и направления связи между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Были построены прогностические модели однофакторной линейной регрессии, характеризующие влияние изучаемых показателей на изменение SUVmax. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Данные эхокардиографии, выполненной в В-режиме в течение 1-х сут от начала ОИМ, подтверждали переднюю локализацию ИМ и снижение глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ). У 6 пациентов фракция выброса (ФВ) ЛЖ сохранялась в пределах нормальных значений. Увеличение объемных показателей ЛЖ (конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического объема (КДО)) наблюдалось только у 11 обследованных. У всех пациентов отмечались зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ различной степени выраженности в области зоны инфаркта. Острая аневризма ЛЖ была зафиксирована у 3 пациентов.

Оценка воспалительного статуса

Медианные значения уровней маркеров воспаления ИЛ-6, вч-СРБ в 1-е и 5-е сут после развития ОИМ представлены в таблице 2. Высокий уровень вч-СРБ наблюдался у всех пациентов, включенных в исследование. Однако на 5-е сут снижение вч-СРБ отмечалось только у 5 пациентов. Уровень ИЛ-6 более 7 пг/мл наблюдался только у 10 пациентов с последующим снижением к 5-м сут более чем в 2 раза.

Результаты перфузионной скинтиграфии миокарда в покое

По результатам перфузионной скинтиграфии миокарда ^{99m}Tc -Технетрилом в покое нормальное распределение РФП в миокарде ЛЖ отмечалось у 4 пациентов из 23. У 19 пациентов визуализировались дефекты перфузии в области верхушки, передней стенки, передне-перегородочной области различной степени выраженности. Медиана суммарного балла дефекта перфузии в покое (summed rest score – SRS) составила 12 баллов [5–18,5].

Результаты количественной оценки аккумуляции ^{99m}Tc -Тектритида в миокарде

По данным ОФЭКТ / КТ ^{99m}Tc -Тектритида, выполненной на 5–6-е сут после развития ОКС, аккумуляция РФП была выявлена у 15 пациентов из 23 обследованных. Во всех случаях включение ^{99m}Tc -Тектритида в миокард носило диффузный характер, а локализация соответствовала зоне инфаркта (рис. 2). Медиана SUVmax составила 2,74 [1,46–3,02] г/мл.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристика	Значение
Пол	
Мужчины (n, %)	18 (78)
Женщины (n, %)	5 (22)
Возраст, лет	57 [50–61]
Гипертония (n, %)	19 (82,6)
НТГ (n, %)	8 (34,7)
Диабет 2-го типа (n, %)	0
Дислипидемия (n, %)	15 (65,2)
ИМТ, кг/м ²	27,3 [25,2–29,3]
Курение (n, %)	15 (65,2)
пачка/лет	25,5 [15,9–33,2]
Общее время ишемии, мин	220 [180–426]
ФВ ЛЖ, %	51,5 [42,7–57,7]
КДО, мл	103 [96–117]
КСО, мл	50 [42–57]
КФК-МВ	45,8 [25,5–100]
Пиковый TnI	25000 [11312–36150]
Оценка коронарного кровотока TIMI:	
TIMI 0 (n, %)	10 (43)
TIMI 1 (n, %)	4 (17)
TIMI 2 (n, %)	6 (26)
TIMI 3 (n, %)	3 (14)

Примечание: НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – шкала для оценки перфузии коронарной артерии после точки окклюзии при коронарной ангиографии.

Таблица 2. Уровни биомаркеров воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда в 1-е и 5-е сутки

Table 2. Levels of inflammatory biomarkers in patients with AMI on days 1 and 5

Показатель	1-е сутки	5-е сутки	p
вч-СРБ, мг/мл	20,85 [9,78–35,8]	20,17 [7,53–35,56]	0,502
ИЛ-6, пг/мл	9,8 [5,38–41,9]	9,17 [2,55–15,94]	0,003

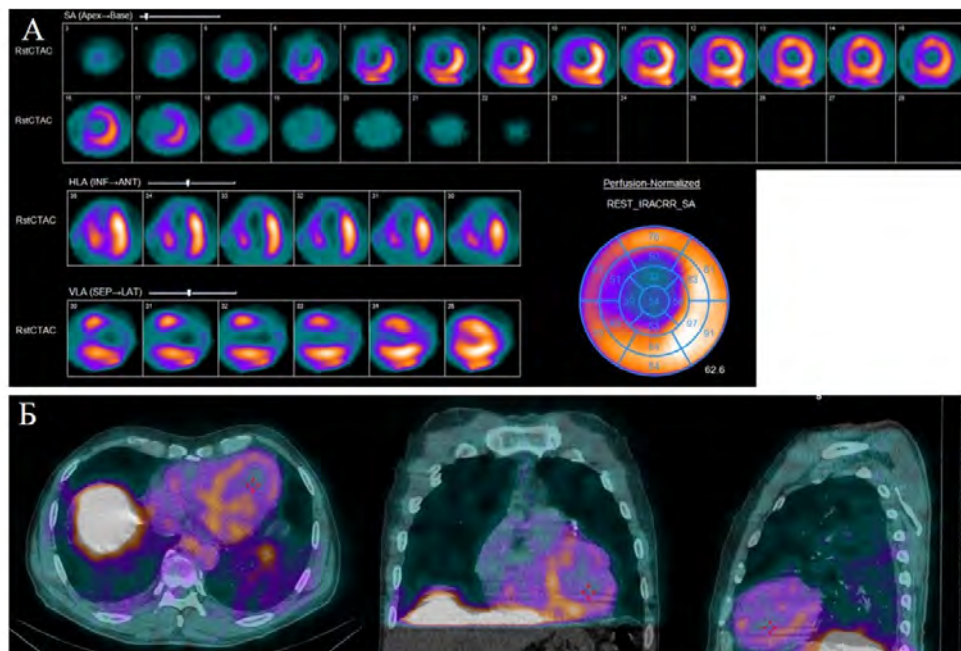


Рис. 2. А – перфузионная сцинтиграфия миокарда в покое с ^{99m}Tc-Технетрилом, выполненная на 8-е сутки после острого инфаркта миокарда (срезы по короткой оси, срезы по вертикальной оси, срезы по горизонтальной оси, полярная карта). Визуализируется зона больших размеров гипоперфузии в области верхушки, передней стенки, передне-перегородочной области. Б – ОФЭКТ / КТ с ^{99m}Tc-Тектотидом, выполненная через 3 часа после введения радиофармпрепарата на 7-е сутки после острого инфаркта миокарда (аксиальный, фронтальный и сагиттальный срезы). На совмещенных изображениях визуализируется диффузная аккумуляция радиофармпрепарата в проекции верхушки, передней стенки, перегородки

Fig. 2. A – myocardial perfusion scintigraphy at rest with ^{99m}Tc-MIBI performed 8 days after AMI (short axis slices, vertical axis slices, horizontal axis slices, polar map). A large hypoperfusion area is visualized in the apex, anterior wall, anteroposterior wall, and anterior septal area. B – SPECT / CT with ^{99m}Tc-Tetrotyd performed 3 hours after injection on the 7th day after AMI (axial, frontal and sagittal slices). The overlapped images show diffuse accumulation in the projection of the apex, anterior wall, and septum

Взаимосвязь уровня биомаркеров воспаления с данными эхокардиографии, перфузионной скintiграфии миокарда и SSTR-2-направленной визуализации

Показатели вч-СРБ и ИЛ-6, измеренные в 1-е и 5-е сут после развития ОКС, имели отрицательную корреляцию с ФВ ЛЖ и положительную корреляцию с суммарным баллом дефекта перфузии SRS. При этом взаимосвязь между биомаркерами воспаления и SUVmax отсутствовала (табл. 3). Показатель SUVmax умеренно коррелировал с SRS ($r = 0,517$; $p = 0,011$).

Для анализа непосредственной взаимосвязи между размером дефекта перфузии миокарда ЛЖ и интенсивности аккумуляции ^{99m}Tc -Текротид с интенсивностью синтеза биомаркеров воспаления был построен ряд однофакторных регрессионных моделей. Последовательное вычисление вклада каждого исследуемого показателя в модель продемонстрировало отсутствие влияния SUVmax на уровни вч-СРБ и ИЛ-6. В то же время размер дефекта перфузии в покое был взаимосвязан с уровнями биомаркеров воспаления (табл. 4). Также стоит отметить, что статистически значимая связь между SUVmax и SRS отсутствовала ($p = 0,102$).

Для анализа непосредственной взаимосвязи между размером дефекта перфузии миокарда ЛЖ и интенсивности аккумуляции ^{99m}Tc -Текротид с интенсивностью синтеза биомаркеров воспаления был построен ряд однофакторных регрессионных моделей. Последовательное вычисление вклада каждого исследуемого показателя в модель продемонстрировало отсутствие влияния SUVmax на уровни вч-СРБ и ИЛ-6. В то же время размер дефекта перфузии в покое был взаимосвязан с уровнями биомаркеров воспаления (табл. 4). Также стоит отметить, что статистически значимая связь между SUVmax и SRS отсутствовала ($p = 0,102$).

Обсуждение

В данном исследовании нами было показано, что интенсивность аккумуляции аналога соматостатина ^{99m}Tc -Текротид в миокарде ЛЖ в раннем постинфарктном периоде не ассоциирована с уровнями биомаркеров воспаления, но взаимосвязана с суммарным баллом дефекта перфузии в покое.

Воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий и постинфарктного заживления миокарда. Ишемическое повреждение приводит к запуску широкого спектра клеточных, молекулярных и биохимических паттернов, инициирующих воспалительный ответ как локально, так и системно [3, 7], направленного на защиту миокарда и формирование рубца.

В постинфарктном воспалительном каскаде выделяют 3 фазы: воспалительную, фазу пролиферации и фазу заживления. Принято считать, что критическим этапом реконструкции тканей после ИМ является фаза пролиферации, которая существенно влияет на степень последующего ремоделирования [8]. Чрезмерность и длительность воспалительных и фиброгенных реакций являются причинами неблагоприятного ремоделирования с исходом в сердечную недостаточность. Факторы, влияющие на данную дисрегуляцию, до сих пор являются предметом дискуссии. Однако в мировой литературе закрепились мнения о том, что макрофаги играют решающую роль в регуляции иммунной системы и оказывают существенное влияние на процесс воспалительной репарации

после ОИМ, тем самым определяя степень повреждения миокарда и последующее патологическое ремоделирование [13].

До недавнего времени считалось, что основным субстратом для экспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа являются провоспалительные макрофаги [5]. На этом основан один из подходов визуализации сердечно-сосудистого воспаления – радионуклидная SSTR-2-направленная визуализация методами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / КТ и ОФЭКТ / КТ [5, 6, 9]. По данным мировой литературы, аккумуляция РФП, тропных к рецепторам соматостатина 2-го типа, ассоциируется с активным воспалительным процессом в раннем постинфарктном периоде [5, 6], а также связана с неблагоприятным ремоделированием миокарда [6, 11]. На сегодняшний день немногочисленные данные свидетельствуют о том, что соматостатиновые рецепторы 2-го типа активно экспрессируются не только воспалительными макрофагами (CD68/CD80/CD206), но и моноцитами, нейтрофилами, лимфоцитами, перицитами, а также фибробластами и периваскулярными адипоцитами [4, 12, 13].

В нашем исследовании была показана взаимосвязь ФВ ЛЖ и SRS с ИЛ-6 и вч-СРБ, которая сохранялась как в фазу повреждения, так и в фазу репарации. Хорошо известно, что ИЛ-6 и вч-СРБ ассоциируются с большим размером инфаркта и снижением насосной функции миокарда [14]. Однако примечательным остается факт отсутствия взаимосвязи между SUVmax и биомаркерами воспаления как в фазу повреждения, так и в фазу репарации. Одной из вероятных причин этого может быть высокая вариабельность уровней различных цитокинов с неизвестной кинетикой высвобождения. N. Cristell и соавт., исследуя уровень вч-СРБ в большой выборке пациентов со STEMI, пришли к выводу, что более 40% обследованных имели уровень вч-СРБ менее 2 мг/л, и в целом в общей выборке присутствовал большой разброс значений [15]. С другой стороны, нельзя исключать наличие реципрокной взаимосвязи между цитокинами. Так, E. Ammirati и соавт. показали, что у пациентов со STEMI и низким уровнем ИЛ-6 наблюдались высокие значения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [16].

Еще одной предполагаемой причиной отсутствия взаимосвязи SUVmax с биомаркерами воспаления является иное назначение гиперэкспрессии SSTR-2. В ряде экспериментальных исследований было показано прямое кардиопротекторное действие соматостатина при ишемическом повреждении [4, 17]. Предполагается, что соматостатин способен оказывать как прямое дозозависимое влияние на регуляцию апоптоза, стимуляцию фиброза и ангиогенеза, так и опосредованное через SSTR-1 и SSTR-2 [4]. Высокая плотность соматостатиновых рецепторов на клетках может быть обусловлена активной выработкой пептида, однако функциональная роль этих рецепторов у человека плохо изучена. В исследовании Ch. Armani и соавт. было показано, что моноциты и макрофаги, выделенные из периферической крови человека и культивированные с агонистами соматостатиновых рецепторов, утрачивают жизнеспособность и способность к активной выработке хемокинов [18]. Также имеются сведения о том, что октреотид способен оказывать противовоспалительный эффект за счет ингибирования воспалительного каскада путем снижения уровня TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β в различных моделях ишемии [17, 19, 20].

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа биомаркеров воспаления, суммарного балла дефекта перфузии левого желудочка и стандартизованного значения аккумуляции ^{99m}Tc-Тектотида

Table 3. Results of inflammatory biomarkers, summed rest score, and SUVmax ^{99m}Tc-Tectrotyd correlation analysis

Корреляты	вЧ-СРБ (1-е сутки)	вЧ-СРБ (5-е сутки)	ИЛ-6 (1-е сутки)	ИЛ-6 (5-е сутки)
ФВ ЛЖ	$r = -0,724$ $p = 0,003$	$r = -0,532$ $p = 0,05$	$r = -0,464$ $p = 0,05$	$r = -0,620$ $p = 0,018$
SRS	$r = 0,731$ $p = 0,003$	$r = 0,766$ $p = 0,001$	$r = 0,616$ $p = 0,019$	$r = 0,762$ $p = 0,002$
SUV max	NS*	NS*	NS*	NS*

Примечание: *NS – not significant (не достоверно).

Таблица 4. Оценка влияния биомаркеров воспаления на суммарный балл дефекта перфузии левого желудочка в покое в моделях однофакторной линейной регрессии

Table 4. Evaluation of the influence inflammatory biomarkers on a summed rest score in single-factor linear regression models

Ковариаты	Коэффициент регрессии	R ²	F-тест	p	Критерий DW*
ИЛ-6, 1-е сутки	0,163	0,296	5,05	0,044	1,45
вЧ-СРБ, 1-е сутки	0,352	0,522	13,1	0,004	2,35
ИЛ-6, 5-е сутки	0,404	0,445	9,64	0,009	1,73
вЧ-СРБ, 5-е сутки	0,352	0,579	16,5	0,002	2,32

Примечание: *DW – автокорреляционный тест Дурбина – Уотсона.

Ограничения

Наше исследование имеет несколько ограничений. В одноцентровом проспективном когортном исследовании не исключена систематическая ошибка отбора. Кроме того, из-за малого количества пациентов мы не смогли оценить взаимосвязи между исследуемыми показателями методом нелинейного регрессионного анализа.

Закключение

Представленные данные указывают на активацию клеточных и биохимических путей воспалительного каскада. Кроме того, получены сведения о возможной противовоспалительной роли гиперэкспрессии SSTR-2.

Результаты проведенного исследования открывают новые перспективы для потенциального использования соматостатина и его аналогов в клинической практике, направленной на улучшение стратегии лечения постинфарктного состояния, а также подчеркивают необходимость дальнейших изысканий в этой области для более глубокого понимания его роли в воспалении и кардиопротекции.

Литература / References

- Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Сиротина М., Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В. и соавт. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):14–22. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>
- Akhtar K.H., Khan M.S., Baron S.J., Zieroth S., Estep J., Burkhoff D. et al. The spectrum of post-myocardial infarction care: From acute ischemia to heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2024;82:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.017>
- Vörös I., Sághy É., Pohóczy K., Makkos A., Onódi Z., Brenner G.B. et al. Somatostatin and its receptors in myocardial ischemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Front. Pharmacol.* 2021;12:663655. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.663655>
- Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Figg N.L., Shah A.V. et al. Detection of atherosclerotic inflammation by 68Ga-DOTATATE PET compared to [18F]FDG PET Imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(14):1774–1791. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.060>
- Sazonova S.I., Ilyushenkova J.N., Syrkin A.G., Trusov A.A., Mochula O.V., Mishkina A.I. et al. Potential utility of SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotyd for imaging of post-myocardial infarction inflammation. *J. Nucl. Cardiol.* 2023;30(6):2544–2555. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03312-5>
- Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the infarcted heart: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Circ. Res.* 2024;134(12):1718–1751. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323658>
- Yan X., Anzai A., Katsumata Y., Matsushita T., Ito K., Endo J. et al. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013;62:24–35. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.04.023>
- Zuo W., Sun R., Ji Z., Ma G. Macrophage-driven cardiac inflammation and healing: insights from homeostasis and myocardial infarction. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2023;28(1):81. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00491-4>
- Toner Y.C., Ghotbi A.A., Naidu S., Sakurai K., van Leent M.M.T., Jordan S. et al. Systematically evaluating DOTATATE and FDG as PET immuno-imaging tracers of cardiovascular inflammation. *Sci. Rep.* 2022;12(1):6185. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09590-2>
- Sazonova S.I., Syrkin A.G., Mochula O.V., Anashbaev Z.Z., Popov E.V., Ryabov V.V. Subacute myocardial infarction detected by technetium-^{99m}-labeled somatostatin analog scintigraphy. *J. Nucl. Cardiol.* 2022;29(6):3586–3589. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02644-4>
- Ryabov V.V., Trusov A.A., Kercheva M.A., Gomboshapova A.E., Ilyushenkova J.N., Stepanov I.V. et al. Somatostatin Receptor Type 2 as a potential marker of local myocardial inflammation in myocardial infarction: Morphologic data on distribution in infarcted and normal human myocardium. *Biomedicines*. 2024;12(10):2178. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102178>
- Čorović A., Gopalan D., Wall C., Peverelli M., Hoole S.P., Calvert P.A. et al. Novel approach for assessing postinfarct myocardial injury and inflammation using hybrid somatostatin receptor positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2023;16(1):e014538. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014538>
- Scărlătescu A.I., Micheu M.M., Popa-Fotea N., Pascal A.M., Mihail A.M., Petre I. et al. IL-6, IL-1RA and resistin as predictors of left ventricular remodelling and major adverse cardiac events in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):266. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020266>
- Cristell N., Cianflone D., Durante A., Ammirati E., Vanuzzo D., Banfi M. et al. High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction

- in 41% of cases: a multiethnic case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2654–2661. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.055>
16. Ammirati E., Cannistraci C.V., Cristell N.A., Vecchio V., Palini A.G., Tornvall P. et al. Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6- interleukin-10+ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ. Res*. 2012;111(10):1336–1348. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.262477>
17. Khalifa A.A., El Sokkary N.H., Elblehi S.S., Diab M.A., Ali M.A. Potential cardioprotective effect of octreotide via NOXs mitigation, mitochondrial biogenesis and MAPK/Erk1/2/STAT3/NF- κ B pathway attenuation in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2022;925:174978. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174978>
18. Armani C., Catalani E., Balbarini A., Bagnoli P., Cervia D. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J. Leukoc. Biol*. 2007;81(3):845–855. <https://doi.org/10.1189/jlb.0606417>
19. Aziz N.M., Ragy M.M., Ahmed S.M. Somatostatin analogue, Octreotide, improves restraint stress-induced liver injury by ameliorating oxidative stress, inflammatory response, and activation of hepatic stellate cells. *Cell. Stress Chaperones*. 2018;23(6):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0929-7>
20. El-Sisi A.E.E., Sokar S.S., Shebl A.M., Mohamed D.Z., Abu-Risha S.E. Octreotide and melatonin alleviate inflammasome-induced pyroptosis through inhibition of TLR4-NF- κ B-NLRP3 pathway in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2021;410:115340. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115340>

Информация о вкладе авторов

Ильюшенкова Ю.Н. – выполнение гибридных исследований, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, подготовка рукописи; Трусов А.А. – отбор пациентов в исследование, динамическое наблюдение, анализ клинических данных; Кравченко Е.С. – выполнение биохимических исследований; Рябов В.В. – критический пересмотр рукописи; Сазонова С.И. – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ильюшенкова Юлия Николаевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ilyushenkova_cardio@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

Трусов Андрей Андреевич, аспирант отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: truan94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4051-3196>.

Кравченко Елена Сергеевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ikonova@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Сазонова Светлана Ивановна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sazonova_si@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Поступила 09.06.2025;
рецензия получена 07.07.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Information on author contributions

Ilyushenkova Ju.N. – data acquisition, analysis and interpretation, manuscript drafting, statistical analysis; Kravchenko E.S. – data acquisition; Trusov A.A. – patient selection in the study, dynamic follow-up, clinical data analysis; Ryabov V.V. – critical revision of the manuscript; Sazonova S.I. – study concept and design, critical revision of the manuscript.

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

Information about the authors

Julia N. Ilyushenkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Radionuclide Diagnostics Laboratory, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: ilyushenkova_cardio@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

Andrey A. Trusov, Graduate Student, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: truan94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4051-3196>.

Elena S. Kravchenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Clinical Laboratory Diagnostics Department, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: ikonova@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Svetlana I. Sazonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Radionuclide Diagnostics Laboratory, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: sazonova_si@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Received 09.06.2025;
review received 07.07.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

Опыт применения бесклеточного матрикса сосуда в хирургии артерий малого диаметра

Кривенцов А.В.^{2,3}, Александров В.Н.¹, Хубулава Г.Г.^{2,3}, Михайлова Е.В.¹,
Мамедова Т.Д.²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГПМУ Минздрава России), 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России), 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ), 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж.

Аннотация

Введение. Современная сосудистая хирургия испытывает необходимость в надежных биосовместимых моделях для протезирования сосудов малого диаметра, поскольку традиционные методы протезирования сосудов ограничены в применении из-за дефицита донорского материала и риска осложнений, таких как тромбозы и инфицирование. В этом контексте изучается применение протезов из децеллюляризованной аорты (ДЦА) природного биологического каркаса, сохраняющего внеклеточный матрикс, стимулирующий регенерацию сосудистой стенки.

Цель: оценка технологичности и биосовместимости протезов из ДЦА, изготовленных из аорты крыс, при трансплантации в брюшной отдел аорты животного, изучение проходимости и реакции сосудистой стенки в течение 4 нед.

Материал и методы. Использовалась химическая и физическая децеллюляризация аорты при помощи SDS, Triton X-100 и ферментов. Протезы имплантировались 20 крысам линии Wistar. Оценка проходимости проводилась сразу и через 30 мин после операции, а морфологический контроль включая ультразвуковое обследование с доплерометрией, – на 4-й нед. Гистологический анализ выполнялся на поперечных срезах с окраской гематоксилином и эозином.

Результаты. Трансплантация протезов прошла без технических осложнений. ДЦА обладала достаточной прочностью и эластичностью. Через 4 нед. была отмечена нормальная капиллярная перфузия тканей задних конечностей. При доплерографии выявлено снижение средней линейной скорости кровотока в области протезов примерно на 25% ($p < 0,001$). У 60% животных развились тромбозы или стенозы, у 30% – аневризмы. Гистологически установлена лимфоцитарная инфильтрация, гиперплазия интимы у большинства животных, что объясняет нарушения проходимости сосудов.

Заключение. Децеллюляризованные аортальные протезы демонстрируют уникальную биосовместимость и структурное сходство с естественными сосудами, однако обладают высоким риском таких осложнений, как тромбозы, стенозы и аневризмы. Для улучшения стабильности и тромборезистентности требуются модификации, возможно, с использованием синтетических покрытий или культивированием эндотелиоцитов.

Ключевые слова:	сосудистые протезы; децеллюляризация; внеклеточный матрикс; биосовместимость сосудов; аневризма; гистологический анализ; регенерация сосудистой стенки.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.
Ресурсное обеспечение:	исследование проводили в лабораториях НИЛ тканевой инженерии НИЦ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, НИЛ экспериментальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.
Соответствие принципам этики:	все исследования выполняли с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными, которые изложены в директивах Европейской конвенции (86/609/ЕЕС) по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г., а также в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Для цитирования:

Кривенцов А.В., Александров В.Н., Хубулава Г.Г., Михайлова Е.В., Мамедова Т.Д. Опыт применения бесклеточного матрикса сосуда в хирургии артерий малого диаметра. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(4):53–60. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-53-60>

Experience in using a cell-free vascular matrix in small-diameter arterial surgery

Kriventsov A.V.^{2, 3}, Alexandrov V.N.¹, Khubulava G.G.^{2, 3}, Mikhailova E.V.¹, Mamedova T.D.²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SPbGPMU),

2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Akademika Lebedeva str., 6, lit. Zh, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Abstract

Introduction. Modern vascular surgery faces a need for reliable biocompatible models for small-diameter vessel prosthetics, as traditional methods are limited due to donor material shortages and risks of complications such as thrombosis and infection. In this context, the use of prostheses made from decellularized aorta (DCA) – a natural biological scaffold preserving the extracellular matrix that stimulates vascular wall regeneration – is studied.

Aim: To evaluate the manufacturability and biocompatibility of DCA prostheses made from rat aorta, when transplanted into the abdominal aorta of animals, with investigation of patency and vascular wall response over 4 weeks.

Material and Methods. Chemical and physical decellularization of the aorta using SDS, Triton X-100, and enzymes was performed; prostheses were implanted into 20 Wistar rats. Patency was assessed immediately and 30 minutes post-operation, with morphological control including ultrasound with Doppler performed at 4 weeks. Histological analysis used cross-sections stained with hematoxylin and eosin.

Results. Prosthesis transplantation occurred without technical complications. The DCA showed sufficient strength and elasticity. After 4 weeks, normal capillary perfusion in hind limb tissues was noted. Doppler imaging revealed a decrease in mean linear blood flow velocity (about 25%, $p < 0.001$) in the prosthesis region. Thrombosis or stenosis developed in 60% of animals, aneurysms in 30%. Histology revealed lymphocytic infiltration and intimal hyperplasia in most animals, explaining impaired vessel patency.

Conclusion. Decellularized aortic prostheses demonstrate unique biocompatibility and structural similarity to native vessels but carry a high risk of complications such as thrombosis, stenosis, and aneurysms. Modifications, possibly including synthetic coatings or endothelial cell cultivation, are needed to improve stability and thromboresistance.

Keywords:

vascular prostheses; decellularization; extracellular matrix; vascular biocompatibility; aneurysm; histological analysis; vascular wall regeneration.

Funding:

the authors declare that this study received no funding.

Resource support:

the study was conducted in the laboratories of the Research Laboratory of Tissue Engineering at the Research Center of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, and the Research Laboratory of Experimental Surgery at the St. Petersburg State Pediatric Medical University.

Compliance with ethical standards:

all studies were carried out in compliance with the rules of humane treatment of laboratory animals, which are set out in the directives of the European Convention (86/609/EEC) for the Protection of Vertebrates used for Experimental and other Scientific purposes, adopted in Strasbourg on 18.03.1986 and confirmed in Strasbourg on 15.06.2006, as well as in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 No. 199 “On the approval of the Rules of good laboratory practice”.

For citation:

Kriventsov A.V., Alexandrov V.N., Khubulava G.G., Mikhailova E.V., Mamedova T.D. Experience in using a cell-free vascular matrix in small-diameter arterial surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):53–60. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-53-60>

Введение

Современная сосудистая хирургия нуждается в надежных биосовместимых моделях для протезирования сосудов малого диаметра. Традиционные методы реконструкции основаны на использовании аутографтов и синтетических протезов, однако они ограничены в применении по причине дефицита донорского материала и значительного риска осложнений, таких как тромбозы и инфицирование [1, 2]. Поиск сосудистых протезов, обладающих физиологической структурой, биосовместимостью и долговечной функциональностью, остается ключевой задачей сосудистой хирургии.

Современные исследования демонстрируют перспективность использования децеллюляризованных сосудистых матриц в качестве платформы для создания протезов с улучшенными механическими и биологическими свойствами [3, 4]. Кроме того, внедрение методов регенеративной медицины и тканевой инженерии позволяет дополнительно усиливать биосовместимость и сокращать период заживления после имплантации. Это открывает новые горизонты в разработке эффективных стратегий лечения сосудистых заболеваний, особенно в тех случаях, где традиционные методы оказываются неэффективными или невозможными.

В этом контексте следует рассмотреть применение протезов из децеллюляризованной аорты (ДЦА), которая представляет собой природный биологический каркас, очищенный от клеток с сохранением внеклеточного матрикса (ВКМ), содержащего коллаген и эластин. Матрицы из ДЦА стимулируют регенерацию сосудистой стенки и обладают потенциалом для интеграции и биоинженерного роста, что особенно важно для сосудов малого диаметра [3, 5].

Цель настоящего исследования: комплексная оценка технологичности и биосовместимости децеллюляризованных протезов, изготовленных из аорты крыс, после их трансплантации в брюшную аорту животного-модели. Исследование направлено на изучение проходимости сосудистых протезов и морфофункциональной реакции сосудистой стенки в течение 4 нед. после имплантации с помощью методов ультразвуковой доплерографии и гистологического анализа. Полученные данные позволяют оценить потенциал использования таких биоматериалов в сосудистой хирургии малого диаметра.

Материал и методы

Протезы ДЦА изготавливали из аорты крыс методом химической и физической децеллюляризации, включая обработку SDS и Triton X-100 с применением ферментов. Децеллюляризацию аорты выполняли по оригинальному протоколу, разработанному и неоднократно проверенному на эффективность, выражающуюся в полном отсутствии антигенности, в лаборатории тканевой инженерии Военно-медицинской академии [6].

Оценка децеллюляризации

Эффективность протеза на протяжении всего периода эксплуатации определяется соответствием основным техническим критериям, среди которых важными являются тромборезистентность, отсутствие иммуногенных реакций, биологическая совместимость и необходимые механические параметры. Согласно требованиям Международной организации по стандартизации, проведение

лабораторных испытаний *in vitro* позволяет объективно оценить пригодность исследуемого протеза до начала доклинических экспериментов. При оценке биопротезов, создаваемых из ДЦА, мы руководствовались этими нормами и расширили применяемый арсенал методик для анализа биосовместимости одного из ключевых параметров сосудистых биodeградируемых имплантатов малых диаметров.

Завершив разработку и тестирование метода децеллюляризации, следующим этапом стала комплексная характеристика свойств изготовленного биопротеза.

Микроархитектоника

Для оценки сохранности микроархитектоники ДЦА после децеллюляризации были проведены инструментальные исследования. Распределение клеточных элементов в объеме матрикса при культивировании отслеживалось с помощью сканирующего электронного микроскопа «Н-600» с цифровой камерой (Hitachi, Япония). Фиксация проводилась в растворе глutarового альдегида (2,5%) на фосфатном буфере (pH 7,2) и параформальдегида (4% на воде, 1 : 1) при температуре 0 °C в течение 6 ч, после чего материал промывался аналогичным буфером и дополнительно фиксировался тетраоксидом осмия (2%) на холоде в течение 16 ч. Контрастирование осуществлялось с помощью уранила ацетата (2%) в 70% этаноле на протяжении 2–2,5 ч. Дегидратация производилась с использованием градуированных спиртов и ацетона, после чего образцы заливались компаундом эпона с аралдитом. Срезы толщиной 1–2 мкм и 30–70 нм создавались на ультратоме «Ultracut R» (Reichert-Jung GmbH, Германия) и окрашивались уранила ацетатом и цитратом свинца.

Иммуногенность

При оценке протеза на основе ДЦА с точки зрения иммуногенности мы руководствовались положением, что основным фактором, провоцирующим иммунный ответ и возможное отторжение трансплантата, является остаточная ДНК. Свободные фосфатные группы ДНК способны взаимодействовать с циркулирующими кальциевыми солями, что ведет к избыточной кальцификации и сильному иммунному ответу [7]. Для бесклеточных материалов, предназначенных к медицинскому использованию, условно считается, что концентрация ДНК составляет ниже 50 нг/мг ткани, и ее фрагмент длиной менее 300 пар оснований не вызывает значимой иммуногенной реакции [2].

Поскольку тесты на остаточную ДНК обладают различной чувствительностью, в работе применили двухэтапный подход в исследовании ДЦА. На первом уровне исследовали гистологические срезы парафиновых блоков, окрашенные гематоксилином-эозином для световой микроскопии и флуоресцентным красителем DAPI, который специфически окрашивает нуклеиновые кислоты.

Для окончательной оценки антигенности ДЦА проводили количественные исследования. При отсутствии визуально определяемых иммуногенных структур материал разрушали, экстрагировали ДНК и исследовали ее количество с помощью спектрофотометрии и электрофоретического анализа в агарозном геле. Эти методы позволяли обнаруживать ДНК в концентрациях менее 50 нг/мг ткани и длиной до 300 пар оснований.

Полученную ДЦА применяли в качестве готового аллогraftа (рис. 1).



Рис. 1. Фотографии децеллюляризованной аорты крысы: А – общий вид; Б – поперечный разрез
Fig. 1. Images of decellularized rat aorta: A – general view; B – cross-section

Методика трансплантации

Протезы имплантировали 20 крысам линии Wistar 12-недельного возраста массой 200–250 г. Лабораторных животных наркотизировали внутрибрюшинно зоветилом в дозировке 50 мг/кг. Предварительно в холку вводили антибиотик (оксациллин), а также орошали им сам протез. У наркотизированных и фиксированных животных выполняли полную срединную лапаротомию. Под 7–10-кратном увеличении операционного микроскопа OPMI PICO (Carl Zeiss, Германия), выделяли инфраренальный отдел аорты. Через 3–5 мин после введения внутрибрюшинно 300 Ед/кг гепарина пережимали поперек участок аорты ниже почечных артерий и над ее бифуркацией. Аорту между клипсами-зажимами поперечно рассекали. Нитью Prolen 10/0 одиночными швами накладывали анастомозы по типу «конец в конец» между ДЦА и проксимальным, дистальным отделами брюшной аорты. Длина трансплантата составляла 5–8 мм. Время ишемии нижних конечностей составляло 30 ± 5 мин (рис. 2А). Переднюю брюшную стенку послойно ушивали атравматическими иглами нитью Prolen 5/0.

После операции крыс содержали в индивидуальных клетках, что обеспечивало необходимый покой и ограничение движений для полноценного восстановления. Животным предоставляли свободный доступ к питьевой воде и стандартной диете, чтобы поддерживать их общее состояние и способствовать нормализации обменных процессов. В течение наблюдения регулярно контролировали состояние кожных покровов задних лап с акцентом на цвет и температуру, а также определяли общую активность животных, что является важным индикатором их здоровья и отсутствия нарушений кровообращения. Целостность и функциональность имплантата оценивали непрерывно на фоне этих показателей, что позволяет выявлять ранние признаки таких осложнений, как ишемия или воспалительные процессы. Следует отметить, что в послеоперационном периоде не применяли антикоагулянты и дезагреганты, что позволяет оценить естественную реакцию организма на имплантацию сосудистого протеза без фармакологического вмешательства. Такой подход помогает выявить реальный тромбообразующий потенциал протезов и оценить необходимость дополнительных модификаций или лечения в будущем. Клеточ-

ное содержание обеспечивало оптимальные условия микроклимата, минимизируя стресс и возможное перекрестное заражение. При этом минимизация стрессовых факторов и ограничение движения было осуществлено без применения излишних рестрикций, чтобы не привести к дополнительным осложнениям. Такой метод ухода за экспериментальными животными считается этически оправданным и максимально приближенным к естественным условиям, что способствует получению достоверных и воспроизводимых результатов.

Таким образом, послеоперационный уход и условия содержания животных были выстроены таким образом, чтобы обеспечить баланс между комфортом и необходимым контролем, что играет ключевую роль в успешном проведении экспериментов по изучению сосудистых протезов и формированию объективных выводов об их биосовместимости и функциональной эффективности.

Оценка проходимости и морфологический контроль

Для оценки проходимости сосудистых протезов в данном исследовании использовали классическую методику, включающую проведение ультразвукового исследования с доплерометрией сразу после имплантации и спустя 30 мин. Такой подход позволяет определить степень проходимости и качество кровотока в протезе в ранний послеоперационный период, что важно для фиксации первичной функциональности имплантата. Для более долговременной оценки на 4-й нед. наблюдения применяли ультразвуковое исследование с доплерометрией, которая позволяет визуализировать структуру протеза, измерять параметры кровотока, а также исследовать состояние внеклеточного матрикса. Среднюю линейную скорость кровотока оценивали с помощью аппарата Acuson Cepress Rev.20 (Siemens, США), оснащенного широкодиапазонным линейным датчиком 7L3 с частотой 8 МГц, что обеспечивает высокую точность измерений и детализацию сосудистого русла.

После завершения экспериментов проводили тщательный макроскопический анализ состояния имплантата и окружающих тканей. Особое внимание уделялось оценке состоятельности анастомозов, целостности и патологическим изменениям протеза, а также состоянию

ткани вокруг него. Исследование выполняли под операционным микроскопом при семикратном увеличении, что позволяет выявлять неявные изменения на поверхности протеза и прилегающей ткани. Для гистологического анализа протезы первоначально промывали с помощью инсулинового шприца с небольшим количеством физиологического раствора, чтобы избежать загрязнения и сохранить структуру материала. Далее образцы фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере, что обеспечивает сохранение клеточной и внеклеточной структуры, после чего проводили обезживание и заливку в парафин. Это является стандартной процедурой подготовки тканей для последующего микроскопического анализа. Для морфологической оценки применяли поперечные срезы толщиной 4–5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия), что позволяет визуализировать основные структурные компоненты тканей – ядра клеток и цитоплазму, а также внеклеточный матрикс. Такой комплексный подход к оценке позволяет не только диагностировать наличие и характер изменений в протезах, но и количественно анализировать процессы ремоделирования тканей и степень биосовместимости имплантатов.

В дополнение к стандартным методам использование ультразвуковой доплерометрии в динамике обеспечивает возможность неинвазивного мониторинга проходимости сосудистых протезов и прогнозирования их функциональной устойчивости в течение всего периода наблюдения. Это особенно важно при исследовании протезов малого диаметра, где риск тромбозов и стенозов высок. Собранные данные позволяют выявлять ранние тенденции к развитию осложнений и корректировать подходы к модификации протезов, направленные на повышение их долговечности и биологической интеграции.

Таким образом, применяемые методы исследования обеспечивают всестороннюю оценку как технических характеристик сосудистых протезов, так и их взаимодействия с организмом в послеоперационном периоде, что является необходимым этапом для разработки эффективных и безопасных моделей для клинического применения.

Все исследования выполняли с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными, которые изложены в директивах Европейской конвенции (86/609/ЕЕС) по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г., а также в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Результаты

Микроархитектоника

Сохранение структуры ВКМ аорты крысы после процедуры децеллюляризации было подтверждено при помощи сканирующей электронной микроскопии. Результаты исследований показали, что, несмотря на длительное удаление клеток аорты, не было выявлено очевидных повреждений, таких как деформации или разрывы ВКМ, ни на наружной, ни на внутренней поверхности сосуда. Особое значение имеет сохранность коллагеновых слоев типа IV – одного из ключевых структурных элементов

ВКМ, расположенных как с внутренней, так и с внешней стороны стенки протеза.

Иммуногенность

Исследования децеллюляризованного аортального материала показали отсутствие антигенов, несущих чужеродную информацию. В частности, анализ гистологических срезов ДЦА под световым микроскопом выявил отсутствие гематоксилинофильных структур между сохранившимися слоями эластина. Аналогично, при исследовании методом конфокальной микроскопии образцов, окрашенных DAPI, не наблюдалась флуоресценция при длине волны возбуждения 305 нм, что свидетельствует об отсутствии нуклеиновых кислот во внутренних, средних и наружных слоях ДЦА. Также при электрофоретическом разделении обработанного материала, окрашенного бромистым этидием, отсутствовали полосы, характерные для высокомолекулярной ДНК.

Результаты спектрофотометрического анализа по протоколу программы «Gene 5» (Biotek, США) подтвердили, что содержание остаточных нуклеиновых кислот в ткани протеза не превышает 50 нг/мг на миллиграмм материала, что соответствует установленным требованиям к неиммуногенности децеллюляризованных биоматериалов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что разработанный протокол децеллюляризации обеспечивает создание бесклеточного внеклеточного матрикса аорты с хорошей биосовместимостью, приемлемым уровнем иммуногенности, согласно литературным источникам, и сохранением основных компонентов ВКМ.

Трансплантация протезов из ДЦА в брюшной отдел аорты крыс технических сложностей не вызывала. Эластические свойства прототипа сосудистого протеза позволяли манипулировать им свободно, что не отражалось на прочностных характеристиках. Такие действия, как наложение швов и последующее затягивание узлов, не сопровождалось прорезыванием имплантатов. После запуска кровотока отсутствовало пропитывание крови через стенку моделей сосудистых протезов. Учитывая, что после процесса децеллюляризации аорта увеличивалась в диаметре, в некоторых случаях отмечалось несоответствие диаметра нативной аорты и протеза из ДЦА, что не отражалось на процессе имплантации (рис. 2Б).

После имплантации ДЦА через 4 нед. кожа задних конечностей и хвоста крыс имела нормальный цвет, признаков трофических нарушений задних конечностей не наблюдалось.

Данные ультразвукового сканирования

При ангиосканировании и доплерографии через 4 нед. после имплантации при аналогичных данных внутреннего диаметра, не отличавшегося от нормы, отмечали сниженную примерно на 25% линейную скорость кровотока в экспериментальной группе ($n = 5$, $p < 0,001$, критерий Краскела – Уоллиса) (табл. 1).

Статистические значения (медиана и межквартильный интервал) диаметров для ДЦА составляли 1,95 [1,69; 2,0], для контрольной группы – 2,05 [1,80; 2,13]. Через 30 дней у 2 крыс опытной группы патологий не обнаружено. У 60% крыс ($n = 12$) (95% ДИ: 38–78%) образовался тромбоз ($n = 6$) (95% ДИ: 15–52%) или стеноз ($n = 6$) (95% ДИ: 15–52%). Еще у 30% ($n = 6$) (95% ДИ: 15–52%) развились аневризмы аллогraftов.

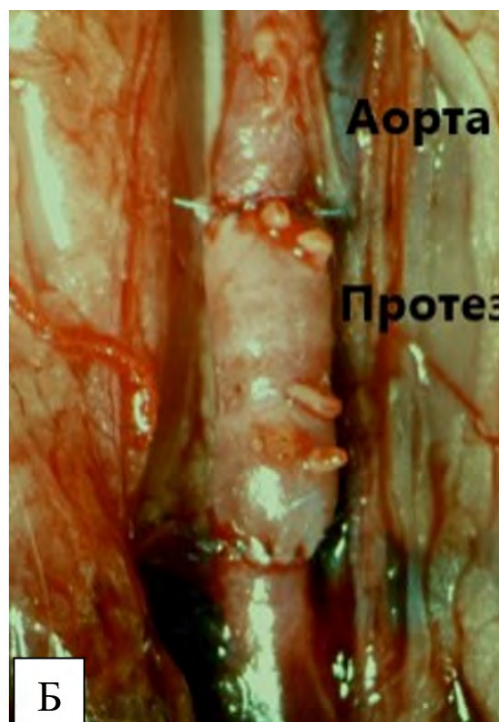
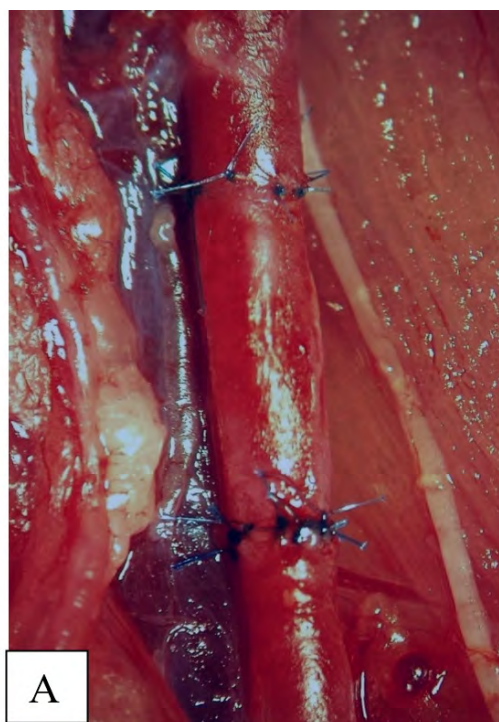


Рис. 2. Интраоперационные фотографии: А результат имплантации децеллюляризованной аорты протеза; Б несоответствие диаметра нативной аорты и протеза из децеллюляризованной аорты, операционный микроскоп, увеличение $\times 7$

Fig. 2. Intraoperative images: A result of DCA graft implantation; B diameter mismatch between the native aorta and the decellularized aorta graft, operating microscope, $\times 7$ magnification

Таблица 1. Данные ультразвуковой доплерографии

Table 1. Doppler ultrasound data

Время после трансплантации, недели	Линейная скорость кровотока, м/с	
	Контрольная группа	Децеллюляризованная аорта
4	0.73 [0.68; 0.75]	0.53 [0.52; 0.55]

Результаты аутопсии и гистологического обследования

Так, практически у всех животных-реципиентов сосудистых протезов из ДЦА выявлена патология на сроке до 7 нед., связанная с развитием у 60% крыс ($n = 12$) (95% ДИ: 38–78%) тромбоза или стеноза, у 30% ($n = 6$) (95% ДИ: 15–52%) – аневризмы аллогraftов (рис. 3).

Признаков инфекционно-воспалительных процессов в трансплантатах не обнаружили. На гистологических срезах наблюдали преимущественно лимфоцитарную инфильтрацию, а также формирование неoadвентиции (рис. 4).

При этом у 80% животных ($n = 16$) (95% ДИ: 58,40–91,93%) к 4-й нед. эксперимента отмечали выраженную гиперплазию интимы (рис. 4Б), что предопределило развитие нарушения проходимости сосудов у 60% животных ($n = 12$) (95% ДИ: 38–78%), вероятно, вследствие образования тромботических масс на сроке от 6 до 8 нед.

Обсуждение

В данной работе проведен анализ применения децеллюляризованных аортальных протезов для замены сосудов малого диаметра, что остается одной из приоритетных задач современной сосудистой хирургии. Полученные результаты демонстрируют высокую биосовместимость ДЦА и их структурное сходство с нативными сосудами, что обосновывает высокий потенциал данных протезов для эндогенной регенерации и интеграции с

тканями сосудистой стенки. Литературные данные указывают на решающую роль сохранения внеклеточного матрикса в стимуляции процессов репарации и регенерации сосудистой ткани, что способствует быстрому восстановлению функциональных характеристик сосуда.

Вместе с тем, несмотря на высокую механическую прочность и отсутствие иммуногенных реакций, в ряде экспериментов на животных наблюдались осложнения (тромбозы, стенозы и аневризмы), что свидетельствует о необходимости повышения тромборезистентности и улучшения поверхности протезов. Современные исследования указывают на тот факт, что биосовместимость материала сама по себе недостаточна для полного предотвращения тромбообразования без функционального покрытия внутренней поверхности протеза, например, эндотелизации или нанесения антикоагулянтных покрытий. В этой связи необходимо уделить особое внимание развитию биоинженерных методов культивирования и интеграции эндотелиальных клеток, что позволит значительно снизить риск послеоперационных осложнений и повысить долговечность имплантатов.

Дальнейшие направления исследований следует направить на создание гибридных протезов, сочетающих биорезорбируемые антикоагулянтные покрытия с сохранением прочностных характеристик децеллюляризованной матрицы, а также на оценку их долгосрочной стабильности и функциональной эффективности. Экспериментальные модели на мелких животных, таких как крысы, продемонстрировали техническую реализуемость

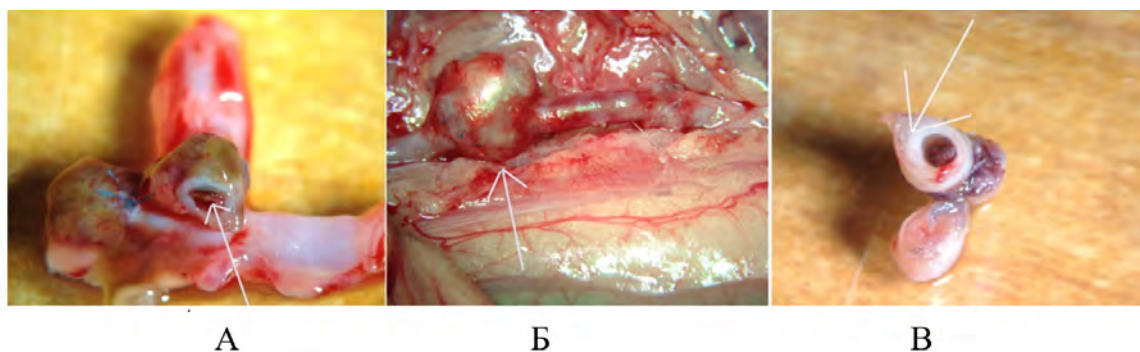


Рис. 3. Интраоперационные фотографии (причины осложнений протезов сосудов из децеллюляризованной аорты), локализация отмечена стрелками: А – тромбоз; Б – аневризматическое расширение; В – стеноз
Fig. 3. Intraoperative images (causes of complications in decellularized aorta vascular grafts), locations indicated by arrows: A – thrombosis; B – aneurysmal dilation; C – stenosis

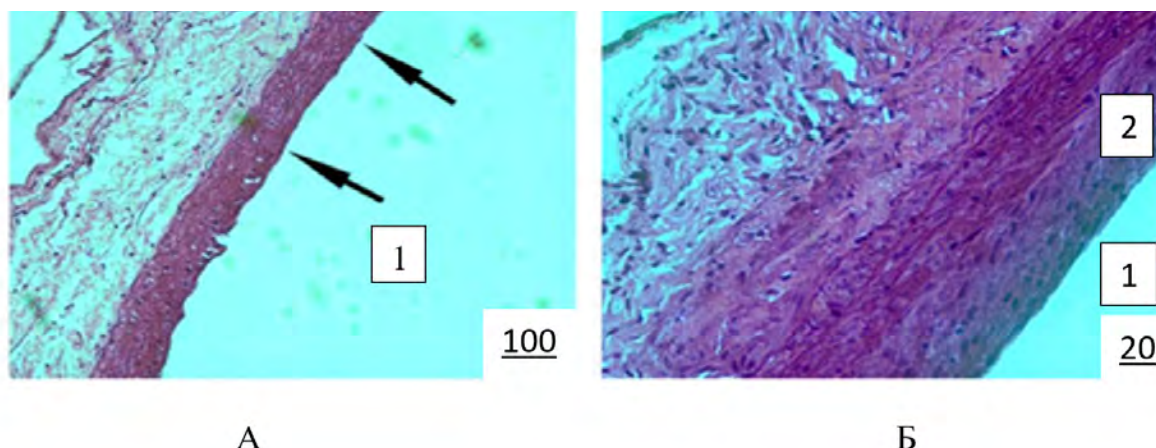


Рис. 4. Гистологические срезы протеза из децеллюляризованной аорты через 4 недели после трансплантации (стрелками отмечен сформированный эндотелиальный слой): 1 – просвет сосуда, 2 – гиперплазия интимы, окрашивание гематоксилином и эозином. А – масштабный отрезок 100 мкм; Б – масштабный отрезок 20 мкм
Fig. 4. Histological sections of the decellularized aorta graft 4 weeks after transplantation (arrows indicate the formed endothelial layer): 1 – vessel lumen, 2 – intimal hyperplasia, hematoxylin and eosin staining. A – scale bar 100 μm; B – scale bar 20 μm

имплантации и предоставили ценные данные о ранних биологических реакциях на внедрение протеза, которые могут стать основой для перехода к крупным доклиническим испытаниям.

Современные достижения в тканевой инженерии и регенеративной медицине открывают широкие перспективы для оптимизации сосудистых протезов, делая возможным их адаптацию к росту и изменению организма пациента, что особенно важно для лечения заболеваний сосудов малого диаметра у детей и взрослых пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, текущие исследования подчеркивают высокую перспективность использования ДЦА в клинической практике, но одновременно выявляют необходимость дальнейших доработок с целью оптимизации их биологических и механических свойств для повышения клинической эффективности и безопасности.

Основные задачи, требующие решения для успешного внедрения ДЦА-протезов, включают совершенствование методов поверхностной модификации, развитие биоинженерных технологий эндотелизации, а также интеграцию мультидисциплинарных подходов, комбинирующих материалы с различными биомеханическими и биохимическими характеристиками. В перспективе это позволит создавать персонализированные сосудистые конструкции, способные адаптироваться к физиологическим изменениям в организме, обеспечивая надежное

восстановление сосудистого русла и снижение риска последующих сосудистых осложнений.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что прототипы сосудистых протезов из ДЦА по своим прочностным свойствам и тромборезистентности не подходят для рассмотрения в качестве сосудистых протезов сосудов малого диаметра.

Возможным решением данной проблемы являются дополнительные модификации внутренней поверхности протезов, направленные на создание атромбогенного покрытия. Синтетические покрытия с антикоагулянтными свойствами способны значительно снизить риск образования тромбов на поверхности протеза. Кроме того, культивирование эндотелиоцитов *in vitro* в биореакторных системах и дальнейшее эндотелирование поверхности протеза представляют собой перспективный биоинженерный подход. Эндотелиальная ткань, создаваемая таким образом, обеспечивает естественный барьер против тромбообразования, способствует интеграции протеза с тканью сосуда и улучшает функцию протеза. Протезы сосудов, изготовленные на основе ДЦА, должны быть адаптированы к физиологическим условиям, характерным для сосудов малого диаметра, где кровоток более турбулентен и высок риск образования кровяных сгустков. Комплексный подход, включающий механическую

прочность, биосовместимость, наличие атромбогенных покрытий и возможность эндотелизации, является ключевым для создания эффективных и безопасных сосудистых протезов для данной клинической задачи.

Таким образом, чтобы прототипы протезов из ДЦА стали пригодными для широкого клинического применения в протезировании сосудов малого диаметра, необходима комплексная доработка их внутренней поверхности с использованием современных биоинженерных технологий. Этот путь требует объединения междисциплинарных усилий в области тканевой инженерии, клеточной биологии и сосудистой хирургии для достижения конечной цели – создания надежных, долговечных и безопасных сосудистых протезов с минимальным риском осложнений.

Выводы

1. Сосудистые протезы из нативной аорты после децеллюляризации обладают уникальной биосовместимостью

Литература / References

1. Emmert M.Y., Fioretta E.S., Hoerstrup S.P. Translational challenges in cardiovascular tissue engineering. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2017;10(2):139–149. <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9728-2>
2. Naso F., Gandaglia A. Can heart valve decellularization be standardized? A Review of the parameters used for the quality control of decellularization processes. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;17(10):830–899. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.830899>
3. Li Y., Zhou Y., Qiao W., Shi J., Qiu X., Dong N. Application of decellularized vascular matrix in small-diameter vascular grafts. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;10:1081233. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1081233>
4. Mallis P., Kostakis A., Stavropoulos-Giokas C., Michalopoulos E. Future perspectives in small-diameter vascular graft engineering. *Bioengineering.* 2020;7(4):160. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7040160>

Информация о вкладе авторов

Кривенцов А.В. предложил концепцию исследования и спланировал эксперимент, провел эксперименты и написал основную часть рукописи; Александров В.Н. участвовал в проведении экспериментов и сборе материала; Хубулава Г.Г. внес вклад в обсуждение полученных результатов и редактирование рукописи; Михайлова Е.В. проводила эксперименты и занималась статистической обработкой данных; Мамедова Т.Д. участвовала в редактировании рукописи. Все авторы приняли окончательное решение об утверждении версии рукописи к публикации и согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя точность и достоверность представленных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Кривенцов Александр Викторович, канд. мед. наук, руководитель кардиохирургического отделения, врач-сердечно-сосудистый хирург, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sascha_jiembet@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1680-4914>.

Александров Виктор Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vnaleks9@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0001-9229-5293>.

Хубулава Геннадий Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель НИЦ ССХ, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9242-9941>.

Михайлова Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6982-0360>.

Мамедова Телли Джума кызы, врач-сердечно-сосудистый хирург, аспирант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mamedova.telli@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4134-4278>.

мостью и структурной близостью к естественным сосудам, что способствует эндогенной репопуляции и регенерации сосудистой стенки.

2. Независимо от преимуществ, образцы из ДЦА демонстрируют высокую механическую прочность, но и высокий риск таких осложнений, как тромбозы, стенозы и формирование аневризм.

3. Результаты исследований на крысах подчеркивают необходимость совершенствования технологии для повышения стабильности и долговечности предложенных прототипов сосудистых протезов.

Благодарности

Благодарность выражается сотрудникам НИЛ тканевой инженерии НИЦ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, НИЛ экспериментальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

5. Zhao P., Li X., Fang Q., Wang F., Ao Q., Wang X. et al. Surface modification of small intestine submucosa in tissue engineering. *Regen. Biomater.* 2020;7:339–348. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaa014>
6. Александров В.Н., Кривенцов А.В., Михайлова Е.В., Фигуркина М.А., Соколова М.О., Юдин В.Е. и др. Протезы из децеллюляризированной аорты и биорезорбируемого материала в эксперименте in vivo. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2017;58(2):120–125. <https://doi.org/10.17816/brmma623251>
- Aleksandrov V.N., Kriventsov A.V., Mikhailova E.V., Figurkina M.A., Sokolova M.O., Yudin V.E. et al. Prostheses from decellularized aorta and bioresorbable material in in vivo experiment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;58(2):120–125. <https://doi.org/10.17816/brmma623251>
7. Bäck M., Michel J.B. From organic and inorganic phosphates to valvular and vascular calcifications. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(9):2016–2029. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab038>

Information on author contributions

Kriventsov A.V. conceived the study, planned and conducted experiments, wrote the main part of the manuscript; Alexandrov V.N. participated in conducting the experiments and collecting the data; Khubulava G.G. contributed to the discussion of the results and the editing of the manuscript; Mikhailova E.V. conducted experiments and performed statistical data analysis; Mamedova T.D. contributed to the editing of the manuscript. All authors gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of the data presented.

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

Information about the authors

Alexander V. Kriventsov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department, Cardiovascular Surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Kirov S.M. Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, e-mail: sascha_jiembet@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1680-4914>.

Viktor N. Alexandrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Scientist, SPbSPMU, St. Petersburg, Russia, e-mail: vnaleks9@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0001-9229-5293>.

Gennady G. Khubulava, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Center for Agricultural Sciences, SPbSMU, St. Petersburg, Russia; Kirov S.M. Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0002-9242-9941>.

Ekaterina V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, SPbSPMU, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6982-0360>.

Mamedova Telli D., Cardiovascular Surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mamedova.telli@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4134-4278>.

Поступила 21.10.2025;

рецензия получена 30.10.2025;

принята к публикации 12.11.2025.

Received 21.10.2025;
review received 30.10.2025;
accepted for publication 12.11.2025.

Мультимаркерный подход к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Енина Т.Н., Петелина Т.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В.,
Давидчук А.С., Гапон Л.И.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Введение. На фоне неуклонного роста заболеваемости сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) весьма трудоемкая диагностика заболевания препятствует своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель: оценить значимость биомаркеров, показателей миокардиальной деформации и диастолической функции (ДФ) в диагностике СНсФВ.

Материал и методы. По результатам диастолического стресс-теста (ДСТ) 88 больных ($65,9 \pm 5,4$ года; 47,7% мужчины) с ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 49$) – с СН, 2-я группа ($n = 39$) – без СН. У всех больных были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) в покое и ДСТ, оценка деформации резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr), индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI), показателя ДФ E/e' ; изучены биомаркеры иммунного воспаления; нейрогуморальной (NT-proBNP) и симпатоадреналовой систем; фиброобразования; ростовые факторы; инсулинорезистентности (ИР): индекс триглицериды / глюкоза (ТиГ); функции почек; анемии, статуса железа (Fe) с оценкой процента насыщения трансферрина железом (%НТЖ); кортизола; прогестерона (ПГН). Для выявления предикторов СНсФВ построены модели однофакторной и многофакторной логистической регрессии. С помощью ROC-анализа выявлены точки отсечения показателей, оценено прогностическое и информационное качество построенных моделей СНсФВ.

Результаты. В 1-й группе преобладали женщины (63,3 vs 38,5%; $p = 0,021$), преимущественно со II функциональным классом (ФК СН) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), с большим индексом массы тела (ИМТ) ($32,4 \pm 4,0$ vs $29,9 \pm 3,9$ кг/м²; $p = 0,003$), частотой встречаемости ожирения (67,3 vs 43,6%; $p = 0,025$), дефицита железа (ДЖ) (43,9 vs 34,6%; $p = 0,033$), приема β -блокаторов (73,5 vs 51,3%; $p = 0,032$). При многофакторном анализе с СНсФВ были связаны: LASr: отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал – ДИ) 0,722 (0,540–0,965) ($p = 0,028$) и E/e' при ДСТ: ОШ (95% ДИ) 9,263 (1,912–44,885) ($p = 0,006$). В связи с недоступностью ДСТ в практическом здравоохранении в первую модель без ДСТ были включены: пол, ИМТ $> 30,4$ кг/м², NT-proBNP > 360 пг/мл, индекс объема ЛП > 30 мл, $E/e' > 9,8$ в покое, LASr $< 26\%$, ТиГ $> 8,7$ ед., взаимодействие %НТЖ $< 27,7\%$, ПГН $< 1,7$ нмоль/л. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,879 (95% ДИ 0,806–0,951) и $p < 0,001$, специфичность – 75,7%, чувствительность – 86,2%, общая прогностическая значимость – 79,5%. В связи с вторичностью процесса фиброобразования с развитием диастолической дисфункции (ДДФ) во вторую модель без ЭхоКГ были включены: пол, ИМТ $> 30,4$ кг/м², NT-proBNP > 360 пг/мл, кардиотрофин 1 $> 587,0$ пг/мл, ТиГ $> 8,7$ ед., %НТЖ $< 27,7\%$, ПГН $< 1,7$ нмоль/л. AUC модели составила 0,830 (95% ДИ 0,734–0,927) и $p < 0,001$, специфичность – 75,7%, чувствительность – 80,4%, общая прогностическая значимость – 78,3%.

Заключение. Мультимаркерный анализ выявил диагностическую значимость при СНсФВ уровня ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл при нейгуморальной активации, процента насыщения трансферрина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения E/e' более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ. Использование комплекса только лабораторных показателей с включением уже названных уровней ПГН, NT-proBNP, %НТЖ, ТиГ позволяет уточнить наличие заболевания или его высокий риск развития даже без проведения ЭхоКГ в покое и ДСТ.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; диастолическая дисфункция; прогестерон; дефицит железа; N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; инсулинорезистентность.

Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Енина Т.Н., Петелина Т.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В., Давидчук А.С., Гапон Л.И. Мультимаркерный подход к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):61–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-61-70

A multimarker approach to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Sueva E.V.,
Davidchuk A.S., Gapon L.I.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRCM), 625026, Russian Federation, Tyumen, Melnikaite St., 111

Abstract

Background. Against the background of a steady increase in the incidence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the highly laborious diagnosis of the disease hinders the timely implementation of therapeutic and preventive measures, which determines the relevance of our study.

Aim: To evaluate the significance of biomarkers, indices of myocardial strain and diastolic function in the diagnosis of HFpEF.

Material and Methods. According to a diastolic stress test (DST), 88 patients (65.9±5.4 years; 47.7% men) with left ventricular ejection fraction ≥50% were divided into 2 groups: 1 ($n = 49$) – with HFpEF, 2 ($n = 39$) – without HFpEF. All patients underwent echocardiography (ECHO CG) at rest and DST, evaluation of left atrial reservoir strain (LASr), left atrial stiffness index (LASI), diastolic function index E/e' ; biomarkers of immune inflammation; neurohumoral (NT-proBNP) and sympathoadrenal systems; fibrosis; growth factors; insulin resistance were studied: triglycerides/glucose (TyG) index; renal function; anemia, iron (Fe) status with assessment of percentage of transferrin iron saturation (%TIS); cortisol; progesterone (PGN). Factors associated with HFpEF were identified using simple or multivariate logistic regression, and 2 mathematical models of the disease were created. ROC analysis was used to identify cut-off points for indicators and HFpEF models were estimated.

Results. In group 1, women predominated (63.3 vs 38.5%; $p = 0.021$), mainly with functional class II according to the New York classification, with a higher body mass index (BMI) (32.4 ± 4.0 vs 29.9 ± 3.9 kg/m²; $p = 0.003$), the incidence of obesity (67.3 vs 43.6%; $p = 0.025$), iron deficiency (43.9 vs 34.6%; $p = 0.033$) and the use of β -blockers (73.5 vs 51.3%; $p = 0.032$). In multivariate analysis, HFpEF was associated with LASr: OR (95% CI) 0.722 (0.540–0.965) ($p = 0.028$) and E/e' at DST: OR (95% CI) 9.263 (1.912–44.885) ($p = 0.006$). Due to the unavailability of DST in practical healthcare, the following were included in 1 model without DST: gender, BMI > 30.4 kg/m², NT-proBNP > 360 pg/ml, LA volume index > 30 ml, $E/e' > 9.8$ at rest, LASr < 26%, TyG > 8.7 units, %TIS interaction < 27.7%, PGN < 1.7 nmol/l. The area under the ROC curve (AUC) was 0.879 (95% CI 0.806–0.951) and $p < 0.001$, specificity was 75.7%, sensitivity – 86.2% and the overall predictive value was 79.5%. Due to the secondary nature of the fibrotic process with the development of diastolic dysfunction, the following were included in model 2 without ECHO CG: gender, BMI > 30.4 kg/m², NT-proBNP > 360 pg/ml, cardiotrophin 1 > 587.0 pg/ml, TyG > 8.7 units, %TIS < 27.7%, PGN < 1.7 nmol/l. The AUC of the model was 0.830 (95% CI 0.734–0.927) and $p < 0.001$, specificity – 75.7%, sensitivity – 80.4%, overall predictive value – 78.3%.

Conclusion. Multimarker analysis revealed the diagnostic significance in HFpEF of a decrease in PGN level less than 1.7 nmol/l due to age-related hormonal remodeling, an increase in NT-proBNP level more than 360 pg/ml with neurohumoral activation, a decrease in transferrin iron saturation percentage less than 27.7% as a marker of iron deficiency, an increase in TyG insulin resistance index more than 8.7 units associated with obesity, LASr less than 26%, LASI more than 0.38 units, E/e' ratio more than 9.8 units at rest and more than 12.1 units during DST. Using a panel of laboratory markers including the previously mentioned levels of sST2, NT-proBNP, %LVAT, and hsTnT allows for a more precise assessment of the disease or its high risk of development, even without performing resting echocardiography or DST.

Keywords:	heart failure with preserved ejection fraction; diastolic dysfunction; progesterone; iron deficiency; natriuretic peptide; insulin resistance.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.

For citation:

Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Sueva E.V., Davidchuk A.S., Gapon L.I. A multimarker approach to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):61–70. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-61-70>

Введение

Данные Фрамингемского исследования за три десятилетия показывают рост сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) с 41 до 56%, снижение СН с низкой ФВ с 44 до 31%, с умеренно низкой ФВ – с 15 до 13% [1], что обусловлено увеличением продолжительности жизни и старением населения.

Признанным фактом является фенотипическая гетерогенность СНсФВ вследствие коморбидной патологии, создающей провоспалительный статус, микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, кардиометаболические нарушения с диастолической дисфункцией (ДДФ). Преобладающим является кардиометаболический фенотип с избыточным накоплением эпикардиальной жировой ткани, непосредственно контактирующей с миокардом и действующей на него вследствие секреции биологически активных веществ с развитием иммунного воспаления, фиброза [2].

Показана связь ДДФ с инсулинорезистентностью (ИР), верифицированной с помощью индекса триглицериды-глюкоза (Тиг) [3], показателями статуса железа (Fe) на фоне частой встречаемости дефицита железа (ДЖ) при СНсФВ [4].

Противоречивы данные о симпатической дисфункции при СНсФВ [5]. Хронотропная некомпетентность, отсутствие прогностической пользы применения β -блокаторов, улучшение кардиореспираторной функции при их отмене предполагают отсутствие гиперсимпатикотонии при СНсФВ.

Преобладание женщин в постменопаузе привело к гипотезе о связи СНсФВ с низким уровнем эстрогена (ЭСТР), что не подтверждается экспериментальными данными [6]. При СНсФВ практически не оценена роль прогестерона (ПГН), несмотря на его фундаментальную важность в гомеостазе всех половых гормонов независимо от гендерных различий [7]. Показана главная роль половых стероидов в синтезе альдостерона [8], ассоциированного с развитием ДДФ.

В отличие от половых гормонов, подверженных возрастной перестройке, в течение всей жизни остается стабильным синтез кортизола (КОРТ), длительная экспрессия которого нарушает катаболический / анаболический баланс, оцениваемый с помощью КОРТ / тестостерон (ТЕС), КОРТ / дегидроэпандростерон (ДГЕА). Отсутствуют данные о КОРТ / ПГН при СНсФВ.

Повышенные уровни натрийуретических пептидов (НУП) облегчают диагностику СН. Однако даже наличие повышенного давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) в покое при СНсФВ может не сопровождаться повышением НУП, что затрудняет их использование в диагностике. Ведется активный поиск новых биомаркеров заболевания.

Перспективными маркерами субклинической ДДФ являются показатель деформации резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr) и индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI). В отличие от глобальной продольной деформации ЛЖ global

longitudinal strain, GLS), отражающей укорочение миокарда и сократительную функцию ЛЖ, LASr выражает удлинение миокарда ЛП. LASI представляет собой отношение E/e' к LASr, оценка которых может привести к ранним профилактическим и терапевтическим вмешательствам [9].

Актуальность нашей работы определяют не до конца изученные патофизиологические механизмы СНсФВ и сложности ее диагностики.

Цель: оценить значимость биомаркеров, показателей миокардиальной деформации и диастолической функции (ДФ) в диагностике СНсФВ.

Материал и методы

В исследование включены 88 больных с подозрением на СНсФВ с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ в связи с жалобами на одышку и снижение переносимости физических нагрузок, в среднем возрасте $65,9 \pm 5,4$ года: мужчины 41 (47,7%), 87 (98,9%) с артериальной гипертензией (АГ), 69 (78,4%) с ишемической болезнью сердца (ИБС), 12 (13,6%) с инфарктом миокарда в анамнезе, 50 (56,8%) с ожирением, 32 (36,4%) с сахарным диабетом (СД). По результатам диастолического стресс-теста (ДСТ) выделено 2 группы: 1-я группа ($n = 49$) – с выявленной СН, 2-я группа ($n = 39$) – без СН.

Всем больным выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое с оценкой стандартных параметров. ФВ ЛЖ определяли по методу Simpson. Оценивали ДФ ЛЖ: пик Е антеградного трансмитрального потока, раннюю диастолическую скорость кольца митрального клапана e' методом тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI), среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана E/e' , индекс максимального объема ЛП. Методом отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) оценивали GLS, LASr, LASI. Моделирование условий возникновения одышки проводили с помощью стресс-ЭхоКГ с горизонтальной велоэргометрической пробой (ДСТ).

В соответствии с положениями Хельсинкской декларации все пациенты подписали информированное согласие на участие в работе. Критериями включения являлись: ДДФ со снижением ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана, оцененной при помощи TDI; недостаточное количество критериев для заключения о повышенном давлении заполнения ЛЖ, согласно данным традиционной ЭхоКГ покоя (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных). Учитывали отношение $E/e' > 14$, индекс объема ЛП > 34 мл/м², скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Критериями невключения в исследование были: гемодинамически значимые врожденные / приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тромбоз, флеботромбоз нижних конечностей.

Были исследованы биомаркеры ключевых звеньев патогенеза СНсФВ. В плазме исследовали N-концевой фрагмент НУП (NT-proBNP); предсердный НУП (ANP);

в сыворотке крови: ТЕС, ЭСТР, ПГН, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЕАС), КОРТ, интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6, 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), цистатин С (ЦИС-С), мочевины, креатинин, фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP), С-терминальный телопептид коллагена I типа (CITP), галектин 3 (ГАЛ-3), стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2 (IL1RL1, ST2), тропонин I (Tpi), матриксную металлопротеиназу (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), миелопероксидазу (МПО), пентраксин 3 (PTX3), кардиотрофин 1 (КТ-1), нейрегулин 1 β (NRG-1 β), адреналин (Адр), норадреналин (НАдр) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ALISEI, Next Level Strumenti Diagnostici, Италия). Количественное определение сывороточного железа (Fe) и ферритина проведено иммунотурбидиметрическим методом аналитическими наборами COBAS INTEGRA Iron Gen.2 и Ferritin Gen.2 (COBAS INTEGRA 400 plus, Германия). Рассчитывали процент насыщения трансферрина железом (%НТЖ): ОЖСС (общая железосвязывающая способность) = НЖСС (несвязывающее железосвязывающее железо) + сывороточное Fe; %НТЖ = сывороточное Fe : ОЖСС $\times$ 100%. Критериями ДЖ являлись: ферритин < 100 мкг/л или его уровень от 100 до 299 мкг/л в сочетании с %НТЖ < 20%. Анемия верифицирована Hb < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. С помощью химического анализатора BS-480 «Mindray» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай) определяли триглицериды (ТГ) и глюкозу натощак с расчетом индекса ТиГ = $\ln$ [ТГ (мг/дл) $\times$ глюкоза (мг/дл)/2]. Рассчитывали индекс мочевины / креатинин.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). При нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка) количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального – медианой (Me) и интерквартильным размахом [$Q1$; $Q3$]. При сравнении категориальных показателей в независимых 1-й и 2-й группах использован критерий χ^2 , количественных показателей с нормальным распределением – t -критерий Стьюдента для независимых выборок, при ином распределении – критерий Манна – Уитни. Для поиска показателей, значимо влияющих на возникновение СНсФВ, строили модели логистической регрессии и проводили их ROC-анализ. Для определения точек отсечения отдельных показателей и моделей, описания их операционных характеристик применяли критерий Юдена. Критический уровень значимости для всех статистических критериев устанавливался на уровне 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика 1-й и 2-й групп представлена в таблице 1. В 1-й группе отмечено больше женщин, преимущественно со II функциональным классом (ФК) по Нью-Йоркской классификации (НУНА), с большим индексом массы тела (ИМТ), чаще с ожирением, ДЖ, приемом β -блокаторов и статинов.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Table 1. Clinical characteristics of the groups

Показатель	1-я группа, $n = 49$	2-я группа, $n = 39$	p между группами
Средний возраст, лет	65,8 $\pm$ 5,1	65,8 $\pm$ 5,9	0,977
Мужчины, n (%)	18 (36,7)	24 (61,5)	0,021
АГ, n (%)	49 (100,0)	38 (97,4)	0,260
ИБС, n (%)	41 (83,7)	28 (71,8)	0,179
ПИКС, n (%)	6 (12,2)	6 (15,4)	0,670
АКШ, n (%)	3 (6,1)	0 (0)	0,116
ЧКВ, n (%)	10 (20,4)	9 (23,1)	0,762
ФП, n (%)	9 (18,4)	5 (12,8)	0,480
ФКСН (НУНА)			
I, n (%)	6 (12,2)	18 (46,1)	0,003
II, n (%)	41 (83,7)	20 (51,3)	
III, n (%)	2 (4,1)	1 (2,6)	
СД, n (%)	18 (36,7)	14 (35,9)	0,935
Ожирение, n (%)	33 (67,3)	17 (43,6)	0,025
ИМТ (кг/м ²)	32,4 $\pm$ 4,0	29,9 $\pm$ 3,9	0,003
ДЖ, n (%)	18 (43,9)	9 (34,6)	0,033
Анемия, n (%)	5 (12,2)	1 (3,8)	0,143
Антиаритмические препараты, n (%)	4 (8,2)	1 (2,6)	0,260
инГКТ2, n (%)	7 (14,3)	2 (5,1)	0,150
АМКР, n (%)	5 (10,2)	2 (5,1)	0,382
Диуретики, n (%)	21 (42,9)	13 (33,3)	0,362
Блокаторы Са-каналов, n (%)	13 (26,5)	7 (17,9)	0,340
БАБ, n (%)	36 (73,5)	20 (51,3)	0,032
Дигоксин, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Антикоагулянты, n (%)	10 (20,4)	3 (7,7)	0,095
Дезагреганты, n (%)	26 (53,1)	17 (43,6)	0,377
ИАПФ, n (%)	15 (30,6)	15 (38,5)	0,440
БРА, n (%)	29 (59,2)	19 (48,7)	0,327
Статины, n (%)	40 (81,6)	25 (64,1)	0,063

Примечание: здесь и далее: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ – β -блокаторы; БРА – блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; ДЖ – дефицит железа; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; инГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФК СН (НУНА) – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В таблице 2 представлены параметры ЭхоКГ в покое. В обеих группах отмечены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. В 1-й группе выявлен больший индекс объема ЛП, пик E, E/e', LASI и меньший LASr.

При ДСТ (табл. 3) выявлены различия всех переменных повышения давления заполнения ЛЖ. В 1-й группе отмечены меньшие максимальная физическая нагрузка (ФН) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Анализ биомаркеров представлен в таблице 4. Уровни NT-proBNP в группах были выше референтных значений. В 1-й группе отмечены большие уровни NT-proBNP, КТ-1, КОРТ/ПГН, ТиГ, тенденция к большему вЧСРБ, меньшие уровни Hb, %НТЖ, ПГН.

С помощью однофакторной логистической регрессии были выявлены показатели, значимо влияющие на возникновение СНсФВ: пол, ИМТ, NT-proBNP > 360 пг/мл, %НТЖ, ПГН, КОРТ/ПГН, ТиГ, индекс объема ЛП, LASr, LASI > 0,38, E/e' в покое и при ФН. Эти показатели в дальнейшем вошли в качестве предикторов СНсФВ

Таблица 2. Параметры эхокардиографии в группах

Table 2. ECHOCG parameters in the groups

Показатель	1-я группа, n = 49	2-я группа, n = 39	p
МЖП, мм	13,2 ± 2,4	12,7 ± 2,0	0,441
ЗСЛЖ, мм	11,2 ± 1,2	11,0 ± 1,5	0,404
ММ ЛЖ, г/м ²	232,8 ± 55,4	222,1 ± 64,2	0,309
индекс ММ ЛЖ, г/м ²	123,4 ± 26,3	115,4 ± 29,9	0,126
КДО ЛЖ, мл	83,7 ± 19,6	85,8 ± 19,7	0,351
индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	43,6 ± 8,5	44,1 ± 9,9	0,804
ЛП, мм	40,6 ± 3,8	39,5 ± 4,2	0,151
Объем ЛП, мл	62,4 ± 13,7	57,3 ± 14,4	0,096
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,1 ± 6,7	29,9 ± 6,7	0,027
ПП, мл	41,6 ± 9,9	41,3 ± 9,0	0,853
ПЖ, мм	27,7 ± 2,3	28,1 ± 2,1	0,391
ФВ ЛЖ, %	65,4 ± 4,3	66,0 ± 4,2	0,499
СДЛА, мм рт. ст.	25,0 ± 5,6	23,5 ± 5,1	0,190
Пик Е, см/с	75,0 ± 16,5	60,6 ± 13,1	< 0,001
Пик А, см/с	88,1 ± 21,7	83,8 ± 18,3	0,128
Е/А →	1,0 ± 0,6	0,9 ± 1,2	0,076
TDI e' sept, см/с	5,8 ± 1,3	5,6 ± 1,2	0,715
TDI e' lat, см/с	7,3 ± 1,5	7,5 ± 1,6	0,505
Е/е'	11,7 ± 2,6	9,4 ± 1,9	< 0,001
GLS, %	18,0 ± 3,0	19,1 ± 2,7	0,099
LASr, %	22,9 ± 5,6	30,2 ± 5,8	< 0,001
LASI	0,49 [0,38; 0,58]	0,32 [0,25; 0,39]	< 0,001

Примечание: здесь и далее: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка (ЛЖ); КДОЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; Е/е' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain); LASr – деформация резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain); LASI – индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index).

Таблица 3. Результаты диастолического стресс-теста

Table 3. DST results

Показатель	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 39)	p между группами
Пик Е, ФН, см/с	123,0 [110,0; 132,0]	91,0 [74,0; 112,0]	< 0,001
TDI e' sept, ФН, см/с	8,0 [7,0; 8,0]	9,0 [8,0; 11,0]	< 0,001
TDI e' lat, ФН, см/с	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [9,0; 13,0]	< 0,001
Е/е' average, ФН	15,1 [13,7; 16,1]	9,5 [7,9; 10,3]	< 0,001
Е/е' sept, ФН	16,1 [14,8; 18,0]	10,3 [9,0; 12,1]	< 0,001
Градиент три- куспидальной регургитации ФН, мм рт. ст.	40,0 [26,0; 47,0]	30,0 [20,0; 42,0]	0,017
Максимальная нагрузка, Ватт	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,001
Максимальная ЧСС, уд/мин	102,0 [96,0; 109,5]	113,0 [108,0; 128,0]	< 0,001

в многофакторные модели логистической регрессии, за исключением индексов LASI и КОПТ/ПГН, приводящих к мультиколлинеарности, и показатель Е/е' включался в модель только при ФН. При многофакторном анализе отмечено влияние на наличие СНсФВ показателей LASr: ОШ (95% ДИ) 0,722 (0,540–0,965) ($p = 0,028$) и Е/е' при ФН: ОШ (95% ДИ) 9,263 (1,912–44,885) ($p = 0,006$).

С целью оценки риска СНсФВ, связанного с изменением отдельных количественных показателей, построены модели однофакторной логистической регрессии и по критерию Юдена найдены пороговые значения (точки отсечения) для этих показателей (табл. 5).

Далее предлагаются две модели многофакторной логистической регрессии для прогнозирования риска СНсФВ. В первую модель не вошли параметры ДСТ в связи с его недоступностью для практических врачей и невозможностью его проведения у ряда больных с сопутствующей патологией. Во вторую модель не вошли показатели ЭхоКГ в связи с вторичностью процесса фиброобразования с последующим развитием ДДФ.

При построении первой модели в качестве предикторов возникновения СНсФВ изначально были включены в анализ пол, ИМТ > 30,4 кг/м², NT-proBNP > 360 пг/мл, индекс объема ЛП > 30 мл, Е/е' > 9,8 в покое, LASr < 26%, ТиГ > 8,7 ед., взаимодействие %НТЖ < 27,7% и ПГН < 1,7 нмоль/л как единый равнозначный фактор. При применении пошагового алгоритма исключения переменных в окончательную модель вошли всего 4 фактора, ассоциирующиеся с СНсФВ и увеличивающие риск ее возникновения: Е/е' > 9,8 в покое; ТиГ > 8,7 ед.; LASr < 26%, взаимодействие %НТЖ < 27,7% и ПГН < 1,7 нмоль/л. Результат анализа представлен в таблице 6.

Площадь под ROC-кривой (рис. 1) AUC = 0,879 (95% ДИ AUC 0,806–0,951), $p < 0,001$, специфичность модели – 75,7%, чувствительность – 86,2%, точность – 79,5%.

Пороговая вероятность для классификации пациентов в группу риска развития СН для первой модели составила 0,550; R² Нэйджелкерка модели – 51,6%, согласие предсказанных моделью и фактических данных по критерию Хосмера – Лемешева хорошее, $p = 0,752$.

При построении второй модели, учитывая вторичность развития ДДФ вследствие процесса фиброобразования, сложность определения LASr для практических врачей, исходно не были включены показатели ЭхоКГ. В анализ вошли пол, ИМТ > 30,4 кг/м², NT-proBNP > 360 пг/мл, КТ-1 > 587,0 пг/мл, ТиГ > 8,7 ед., %НТЖ < 27,7%, ПГН < 1,7 нмоль/л. С применением метода пошагового исключения переменных окончательная модель также вошла 4 показателя, позволяющих оценить вероятность СНсФВ без показателей ЭхоКГ: NT-proBNP > 360 пг/мл; ТиГ > 8,7 ед.; ПГН < 1,7 нмоль/л; %НТЖ < 27,7%. Вторая модель многофакторной логистической регрессии представлена в таблице 7.

Площадь под ROC-кривой второй модели AUC = 0,830 (95% ДИ AUC 0,734–0,927), $p < 0,001$, специфичность модели – 75,7%, чувствительность – 80,4%, точность – 78,3% (рис. 2).

Пороговая вероятность для классификации пациентов в группу риска развития СН 0,596, R² Нэйджелкерка модели 40,3% и значимость критерия согласия Хосмера – Лемешева $p = 0,527$, говорят о хорошем соответствии фактических и предсказанных данных.

Таблица 4. Исследуемые биомаркеры в группах
Table 4. Biomarkers studied in the groups

Показатель	Референтные значения	1-я группа, n = 49	2-я группа, n = 39	p
Адр, нг/мл	0,018–6,667	0,24 [0,07; 0,58]	0,25 [0,10; 0,50]	0,970
НАдр, нг/мл	0,093–33,333	0,75 [0,53; 1,58]	0,67 [0,46; 1,76]	0,488
NT-proBNP, пг/мл	До 125	256,7 [120,5; 463,3]	166,6 [80,7; 287,2]	0,031
ANP, пг/мл	–	15,9 [12,0; 21,2]	15,4 [12,8; 22,4]	0,922
ИЛ-1β, пг/мл	0–5,0	4,1 [3,2; 5,8]	4,2 [2,8; 6,0]	0,655
ИЛ-1RL1 (ST2), нг/мл	–	0,41 [0,29; 0,70]	0,44 [0,28; 0,73]	0,880
ИЛ-6, пг/мл	0–9,7	4,6 [3,4; 6,3]	4,3 [3,0; 6,0]	0,313
ИЛ-10, пг/мл	0–9,1	6,6 [3,2; 10,3]	5,8 [3,1; 9,8]	0,456
ФНО-α, пг/мл	До 8,11	6,0 [5,1; 7,3]	5,5 [4,5; 7,0]	0,382
вЧСРБ, мг/мл	< 3,0	2,6 [1,4; 4,0]	1,8 [0,7; 3,3]	0,083
РТХЗ пг/мл	–	52,9 [17,4; 156,3]	84,1 [17,8; 215,8]	0,279
КТ-1, пг/мл	–	671,6 [477,4; 776,6]	479,0 [311,7; 729,6]	0,050
NRG-1β, нг/мл	–	0,92 [0,65; 1,28]	0,96 [0,66; 1,15]	0,946
Резистин, нг/мл	–	62,3 [29,3; 125,4]	62,8 [29,8; 132,6]	0,933
Эндотелин 1, пг/мл	–	40,9 [17,4; 53,7]	33,7 [17,4; 45,8]	0,450
МПО, пг/мл	1,45–72,67	49,1 [26,1; 76,2]	59,4 [31,4; 71,5]	0,837
Тр I, нмоль/л	м: 7,35–25,7 ж: 6,0–27,0	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,05]	0,467
GDF-15, пг/мл	–	532,3 [412,8; 712,2]	533,3 [378,0; 663,8]	0,483
FGF-23, пг/мл	–	0,26 [0,21; 0,35]	0,27 [0,21; 0,40]	0,379
TGF-β1, пг/мл	–	7434,0 [3790,5; 11973,5]	7961,0 [5892,0; 12237,0]	0,545
ГАЛ-3, нг/мл	–	8,5 [4,1; 12,0]	9,0 [3,0; 10,6]	0,789
ММП-9, нг/мл	2,0–139,4	11,2 [9,6; 17,8]	10,5 [9,2; 19,0]	0,674
ТИМП-1, пг/мл	92,0–116,0	14,2 [13,2; 14,8]	13,6 [11,7; 14,7]	0,268
РІСР, нг/мл	–	38,4 [25,5; 54,3]	39,1 [18,3; 57,0]	0,843
СІТР, пг/мл	–	394,4 [238,5; 491,8]	394,4 [184,4; 601,2]	0,543
РІNР, пг/мл	–	12378,1 [6372,0; 25366,0]	10609,8 [47,56,1; 24939,2]	0,371
РІІІNР, нг/мл	–	103,5 [67,3; 125,8]	98,9 [64,5; 118,0]	0,588
ЦИС-С, нг/мл	0,34–1,23	0,8 [0,4; 1,7]	1,1 [0,5; 1,8]	0,600
Мочевина, ммоль/л	2,8–7,2	6,0 [5,1; 6,9]	6,0 [5,2; 7,8]	0,428
Креатинин, мкмоль/л	44,0–80,0	71,4 [62,6; 84,1]	79,0 [65,1; 91,3]	0,053
СКФ (MDRD)	> 60,0	83,3 [71,3; 103,0]	83,5 [71,9; 97,8]	0,898
Мочевина / Креатинин, ед.	–	21,6 [17,2; 25,5]	22,3 [16,7; 25,3]	0,722
Нб, г/дл	м: > 130,0 ж: > 120,0	139,0 [129,5; 146,5]	145,5 [132,5; 156,3]	0,029
Fe, ммоль/л	6,6–26,0	14,7 [11,6; 17,9]	16,9 [12,7; 19,1]	0,231
Ферритин, нг/мл	–	131,3 [71,0; 181,4]	122,2 [79,7; 244,4]	0,667
%НТЖ, %	более 20%	25,4 [19,6; 31,4]	30,8 [24,0; 37,6]	0,022
ТиГ, ед.	–	8,9 ± 0,6	8,6 ± 0,5	0,015
ПГН, нмоль/л	0,5–89,0	0,97 [0,40; 2,1]	2,36 [0,74; 3,21]	0,003
КОРТ, нмоль/л	190,0–690,0	550,6 [489,7; 729,3]	539,7 [471,8; 758,7]	0,750
КОРТ / ПГН, ед.	–	725,9 [258,0; 1386,6]	283,1 [168,2; 474,4]	0,002

Примечание: здесь и далее: Адр – адреналин; НАдр – норадреналин; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ANP – предсердный НУП; NT-proBNP – N-концевой фрагмент НУП; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; МПО – миелопероксидаза; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; Тр I – тропонин I; NRG-1β – нейрегулин 1β; МДА – малоновый диальдегид; РТХЗ – пентраксин 3; КТ-1 – кардиотрофин 1; GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1; ГАЛ-3 – галектин 3; РІСР – С-терминальный пропептид проколлагена I типа; РІNР – N-терминальный пропептид проколлагена I типа; РІІІNР – N-концевой пропептид проколлагена III типа; СІТР – С-терминальный телопептид коллагена I типа; ЦИС-С – цистатин С; Нб – гемоглобин; Fe – сывороточное железо; %НТЖ – процент насыщения трансферрина железом; ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2 (IL1RL1)); ТиГ – индекс триглицериды / глюкоза; ПГН – прогестерон; КОРТ – кортизол.

Обсуждение

В зарубежных исследованиях средний возраст больных с СНсФВ составляет более 70 лет. В нашем исследовании отмечен меньший возраст больных (65 [62; 69] лет) в сравнении с исследованием ПРИОРИТЕТ-ХСН (69 [62; 74] лет), по данным которого основными причинами СНсФВ в Российской Федерации являются АГ (88,6%), ИБС (57,3%) и фибрилляция (ФП) и / или трепетание предсердий (42,3%) [10]. В нашей работе ведущими при-

чинами стали АГ (100%), ИБС (83,7%), ожирение (67,3%), отмечен больший ИМТ (30,3 [26,7; 34,4] vs 32,9 [29,5; 35,1] кг/м²), частота встречаемости ожирения (45,6% vs 67,3%), меньшая частота СД (46,5% vs 36,7%) и ФП (42,3% vs 18,4%). Ранее выявлена обратная связь ИМТ с log NT-proBNP ($r = -0,29$; $p < 0,001$): каждое увеличение стандартного отклонения ИМТ на 4 кг/м² было связано с 7%-м снижением NT-proBNP [11]. Показана связь больших уровней NT-proBNP при СНсФВ с выраженно-

Таблица 5. Операционные характеристики найденных точек отсечения по результатам ROC-анализа

Table 5. Operational characteristics of the found cut-off points based on the results of the ROC analysis

Фактор	ОШ (95% ДИ)	AUC	Чувствительность	Специфичность	p
ИМТ > 30,4 кг/м ²	3,012 (1,258–7,211)	0,679	66,3%	61,5%	0,002
NT-proBNP > 360 пг/мл	3,716 (1,228–11,243)	0,636	67,3%	59,5%	0,031
КТ-1 > 587,0 пг/мл	2,756 (1,157–6,564)	0,638	63,3%	61,5%	0,026
Нб < 143,5 г/л	0,405 (0,166–0,986)	0,640	66,7%	55,3%	0,023
%НТЖ < 27,7%	3,080 (1,253–7,575)	0,651	65,2%	62,2%	0,013
ПГН < 1,7 нмоль/л	3,553 (1,458–8,654)	0,684	66,7%	63,3%	0,001
ТиГ > 8,7 ед.	3,012 (1,258–7,211)	0,645	65,3%	62,5%	0,014
Индекс объема ЛП > 30 мл	2,644 (1,102–6,343)	0,635	69,4%	53,8%	0,026
LASr < 26%	5,459 (2,156–13,819)	0,809	74,4%	67,3%	< 0,001
E/e' > 9,8 в покое	6,240 (2,418–16,103)	0,769	77,6%	64,1%	< 0,001
E/e' > 12,1 при ФН	139,2 (16,932–1144,349)	0,992	95,9%	94,9%	< 0,001

Таблица 6. Модель многофакторной логистической регрессии для модели без показателей диастолического стресс-теста

Table 6. Result of multivariate logistic regression for model without DST parameters

Независимые переменные	B	SE	p	ОШ (95% ДИ)
E/e' > 9,8 в покое	2,354	0,668	< 0,001	10,528 (2,845–38,96)
ТиГ > 8,7 ед.	1,990	0,657	0,002	7,315 (2,018–26,52)
LASr < 26%	1,794	0,619	0,004	6,011 (1,787–20,22)
%НТЖ < 27,7% / ПГН < 1,7 нмоль/л	1,371	0,661	0,038	3,938 (1,078–14,39)
Константа	–3,344	0,796	< 0,001	–

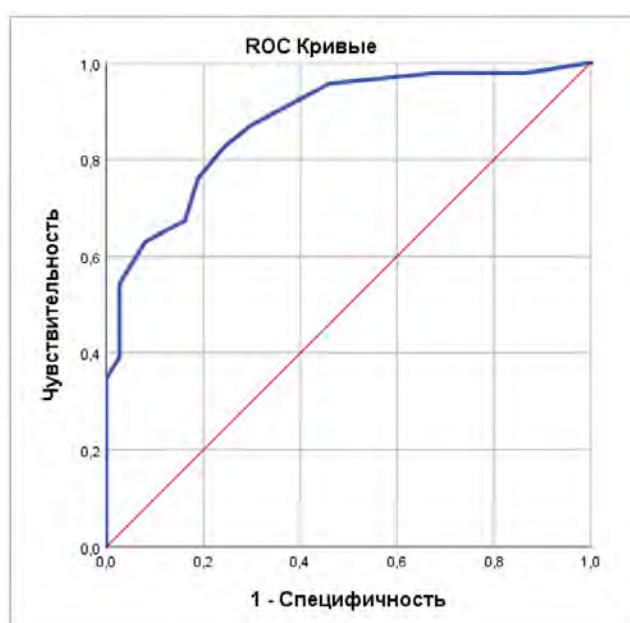


Рис. 1. ROC-анализ первой модели

Fig. 1. ROC analysis of model 1

стью фиброза и воспаления [12]. В 1-й группе отмечены большие уровни NT-proBNP, частота NT-proBNP > 360 пг/мл (36,7 vs 12,8; $p = 0,002$) и > 450 пг/мл (26,5 vs 10,3; $p = 0,004$). Включение NT-proBNP > 360 пг/мл в модель заболевания подчеркивает его значимость.

Успех ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 предполагает значительное участие метаболических нарушений при СНсФВ. Несмотря на повышенный ИМТ в обеих группах, больший индекс ИР ТиГ в 1-й группе свидетельствует о более выраженных метаболических нарушениях. Ранее была показана связь индекса ТиГ с риском СНсФВ и ДФ [4], низкоинтенсивным воспалением [13]. Выявленная тенденция к большему уровню вЧСРБ в 1-й группе подтверждает провоспалительную парадигму

заболевания. Высокая частота вЧСРБ > 3,0 мг/л в обеих группах (40,8% vs 25,6%; $\chi^2 = 0,136$), вероятно, обусловлена метаболическими нарушениями на фоне ожирения.

Меньшие максимальная ФН и ЧСС при DST в 1-й группе подтверждают снижение переносимости ФН с хронотропной некомпетентностью при СНсФВ, среди возможных механизмов которой рассматривают десенситизацию β -адренорецепторов, глобальное ремоделирование легочных сосудов, повышение давления заклинивания в легочных капиллярах, ниже-заднюю денервацию миокарда [14].

Более частое применение β -блокаторов в 1-й группе может быть ассоциировано с преобладанием женщин, которые, по данным ранее проведенных исследований, более привержены к лечению. С помощью современных методов визуализации симпатической иннервации миокарда – позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-гидроксиэфедрином и мета-йодбензилгуанидин йод-123 – отмечена корреляция общего балла дефектов иннервации миокарда с индексом массы миокарда ЛЖ, большими размерами ЛП, частотой СД, снижением Нб, большими уровнями креатинина, мочевины, мочевой кислоты [14]. Отсутствие в группах различий уровней Адр и НАдр поддерживает идею об отсутствии гиперсимпатикотонии. Недавний (2023) метаанализ 10 рандомизированных исследований при СНсФВ сообщил о снижении смертности от всех причин на 45% и госпитализации в связи с СН на 73% для β -блокаторов по сравнению с блокаторами кальциевых каналов [15], что диктует необходимость индивидуального подхода к назначению β -блокаторов.

Основным результатом работы является выявление диагностической значимости при СНсФВ комплекса лабораторных и эхокардиографических показателей: уровень ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл, процента насыщения трансферрина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial

Таблица 7. Модель многофакторной логистической регрессии без показателей эхокардиографии

Table 7. Result of multivariate logistic regression for model without ECHOCG parameters

Независимые переменные	B	SE	p	ОШ (95% ДИ)
NT-proBNP > 360 пг/мл	1,520	0,661	0,022	4,570 (1,250–16,71)
ТиГ > 8,7 ед.	1,111	0,535	0,038	3,038 (1,065–8,664)
ПГН < 1,7 нмоль/л	1,475	0,539	0,006	4,371 (1,521–12,56)
%НТЖ < 27,7%	1,292	0,541	0,017	3,639 (1,261–10,50)
Константа	–2,104	0,613	0,001	

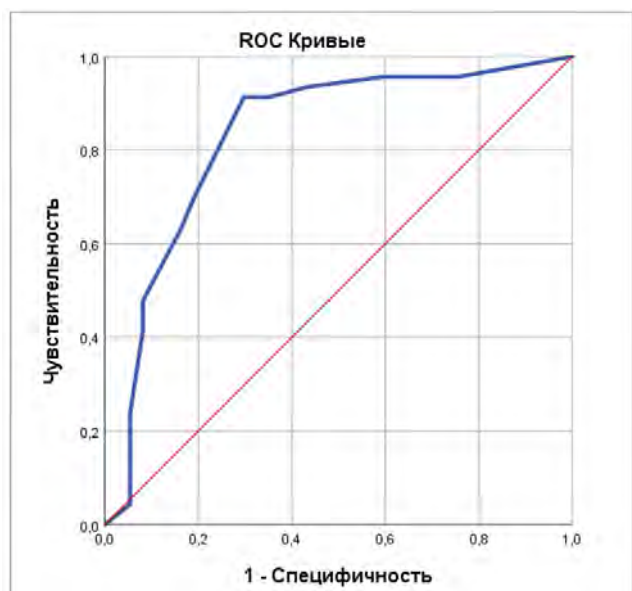


Рис. 2. ROC-анализ второй модели

Fig. 2. ROC analysis of model 2

reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения E/e' более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ.

Ведущим патофизиологическим механизмом СНсФВ является возрастная гормональная перестройка, верифицированная уровнем ПГН менее 1,7 нмоль/л. Несмотря на гендерную приверженность заболевания в виде преобладания женщин, подвергается сомнению гипотеза о главной роли ЭСТР в генезе СНсФВ. У овариэктомизированных самок мышей выявлена схожая с группой ложной операции масса сердца и ДФ, что позволило сделать вывод об отсутствии опосредованности сниженной реакции ремоделирования миокарда у самок мышей женскими половыми гормонами [6]. Накапливаются данные о значимой роли митохондрий при СНсФВ [16]. Высказывается идея о различной митохондриальной функции у мужчин и женщин, тесно связанной с ДФ. Гонадэктомия уменьшала содержание митохондриальной ДНК (мтДНК) в сердце у самцов мышей и увеличивала его у самок. Терапия ТЕС увеличивала мтДНК, а ЭСТР уменьшала, что позволяет рассматривать женский пол в качестве фактора риска СНсФВ [17]. Оценена роль и других половых гормонов при СНсФВ. Меньшие уровни ТЕС и ДГЭА у мужчин и ДГЭА у женщин в постменопаузе были связаны с СН [18]. Несмотря на отсутствие научных сведений об участии ПГН в генезе СНсФВ, полученные нами результаты подтверждают его важную роль в патофизиологии и диагностике заболевания.

Через сложные пути стероидогенеза изучен механизм секреции КОРТ и альдостерона. В отличие от половых

гормонов синтез КОРТ не снижается с возрастом. Повышение катаболического / анаболического баланса в виде соотношений КОРТ / ДГЕАС, КОРТ / ТЕС тесно связано с депрессией, иммунным старением [19], но мы не нашли данных в отношении индекса КОРТ / ПГН. Уровень ПГН < 1,7 нмоль/л, связанный с СНсФВ в модели заболевания, большие значения отношения КОРТ / ПГН в 1-й группе поддерживают идею о значимости гормональной перестройки при СНсФВ.

Изменения обмена Fe в постменопаузе способствуют риску кардиометаболических нарушений через модуляцию окислительного стресса и воспаления. Наша модель подтверждает значимость %НТЖ в генезе СНсФВ, но не ферритина, в полезности которого сомневаются [20].

ДДФ на фоне активации фиброобразования при СНсФВ является вторичной проблемой, в диагностике которой лидирующее положение занимают показатели LASr, LASI, E/e' в покое и при ФН.

Закключение

Проведенное нами исследование способствовало верификации наиболее значимых патофизиологических механизмов СНсФВ. К сожалению, нами не выявлен единственный маркер, способный диагностировать заболевание. Однако мультимаркерный подход с использованием целого комплекса лабораторных и эхокардиографических показателей выявил диагностическую значимость при СНсФВ уровня ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл, процента насыщения трансферина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения E/e' более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ. Использование комплекса только лабораторных показателей с включением уже названных уровней ПГН, NT-proBNP, процента насыщения трансферина железом и показателя ИР триглицериды / глюкоза позволяет уточнить наличие заболевания или его высокий риск развития даже без проведения ЭхоКГ в покое и ДСТ. Ранняя диагностика СНсФВ будет способствовать своевременному началу проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Литература / References

- Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S. et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>
- Джиоева О.Н., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А., Богданова А.А., Веденикин Т.Ю., Драпкина О.М. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>. EDN: DGYKKN.
- Dzhioeva O.N., Timofeev Yu.S., Metelskaya V.A., Bogdanova A.A., Vedenikin T.Yu., Drapkina O.M. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>. EDN: DGYKKN.
- Wang T., Xu J., Zhang H., Tao L., Huang X. Triglyceride-glucose index for the detection of subclinical heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1086978. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1086978>
- Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Костерин М.Д., Ярославская Е.И. и др. Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):75–83.
- Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Kosterin M.D., Yaroslavskaya E.I. et al. Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):75–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83>
- Chang J.W., Ramchandra R. The sympathetic nervous system in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2025;30(1):209–218. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10456-0>
- Tong D., Schiattarella G.G., Jiang N., May H.I., Lavandro S., Gillette T.G. et al. Female sex is protective in a preclinical model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(21):1769–1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042267>
- Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Прогестерон и предстательная железа: история научного изучения и современный взгляд на проблему. *Андрология и генитальная хирургия*. 2023;24(1):36–47. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-36-47>
- Grekov E.A., Tyuzikov I.A., Smirnov A.V. Progesterone and prostate: a history of scientific study and the modern view of the problem. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2023;24(1):36–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-36-47>
- Vecchiola A., Uslar T., Friedrich I., Aguirre J., Sandoval A., Carvajal C.A. et al. The role of sex hormones in aldosterone biosynthesis and their potential impact on its mineralocorticoid receptor. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2024;13(3):e0305. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000305>
- Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Костерин М.Д., Кривоножкин Д.В., Горбатенко Е.А., Енина Т.Н. и др. Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3901.
- Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Kosterin M.D., Krivonozhkin D.V., Gorbatenko E.A., Enina T.N. et al. Left atrial stiffness index in the identification of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3901. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3901>. EDN: LOWLXJ.
- Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галаявич 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. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. EDN AMDHTV.
- Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.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.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. EDN AMDHTV.
- Ha Manh T., Do Anh D., Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *The Egyptian Heart Journal*. 2023;75(1):75. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00401-1>
- Azzo J.D., Dib M.J., Zagkos L., Zhao L., Wang Z., Chang C.P. et al. Proteomic associations of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2024;17(2):e011146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.011146>
- Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Солдатенко М.В., Кондратьев М.Ю., Огуркова О.Н. и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847.
- Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Ogurkova O.N. et al. Lowintensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847>. EDN FEZEER.
- Seo M., Yamada T., Tamaki S., Watanabe T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic significance of cardiac 123I-MIBG SPECT imaging in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2022;15(4):655–668. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.003>
- Wu M., Ni D., Huang L.L., Qiu S. Association between the beta-blockers, calcium channel blockers, all-cause mortality and length of hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Cardiology*. 2023;46(8):845–852. <https://doi.org/10.1002/clc.24058>
- Ravindran S., Rau C.D. The multifaceted role of mitochondria in cardiac function: insights and approaches. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):525. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01899-x>
- Cao Y., Vergnes L., Wang Y.C., Panc C., Krishan K.C., Moore T.M. et al. Sex differences in heart mitochondria regulate diastolic dysfunction. *Nature Communications*. 2022;13:3850. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31544-5>
- Zhao D., Guallar E., Ballantyne C.M., Post W.S., Ouyang P., Vaidya D. et al. Sex hormones and incident heart failure in men and postmenopausal women: The atherosclerosis risk in communities study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(10):e3798–3807. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa500>
- Tashfia A., Meha Q., Panicos A.K. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress*. 2023;26(1):29–42. <https://doi.org/10.1080/10253890.2022.2164187>
- Cleland J.G.F. Defining iron deficiency in patients with heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(1):1–2. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00951-6>

Информация о вкладе авторов

Енина Т.Н. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи для публикации; Петелина Т.И. — организация выполнения лабораторных исследований; Широков Н.Е. — клинический отбор пациентов для исследования, выполнение эхокардиографии; Горбатенко Е.А. — математическая обработка данных; Зуева Е.В. — выполнение лабораторных исследований; Давидчук А.С. — сбор и внесение данных; Гапон Л.И. — окончательная правка и утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Enina T.N. — study concept and design, data analysis and interpretation, writing an article for publication; Petelina T.I. — organization of laboratory tests; Shirokov N.E. — patient selection for the clinical trial, performing echocardiography; Gorbatenko E.A. — mathematical data processing; Zueva E.V. — performing of laboratory tests; Davidchuk A.S. — collection and entry of data; Gapon L.I. — final editing and approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Енина Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: enina@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, руководитель научно-клинического лабораторного центра, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: petelina@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

Широков Никита Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: Shirokov.ne@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

Горбатенко Елена Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: elena@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.

Зуева Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ZuevaEV@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-6108-811X>.

Давидчук Анастасия Сергеевна, лаборант-исследователь, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: Davidchuk01@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0004-6220-433X>.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: gapon@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Поступила 30.01.2025;
рецензия получена 24.06.2025;
принята к публикации 25.06.2025.

Information about the authors

Tatiana N. Enina, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: enina@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

Tatiana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Head of Scientific and Clinical Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: petelina@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

Nikita E. Shirokov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: Shirokov.ne@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

Elena A. Gorbatenko, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: elena@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.

Ekaterina V. Zueva, Research Scientist, Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Studies, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Centre, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: ZuevaEV@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-6108-811X>.

Anastasia S. Davidchuk, Laboratory Research Assistant, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: Davidchuk01@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0004-6220-433X>.

Liydmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, e-mail: gapon@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Received 30.01.2025;
review received 24.06.2025;
accepted for publication 25.06.2025.

Адипокиновый статус и экспрессия генов лептина и адипонектина из эпикардимальной и подкожной жировой ткани у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана: одномоментное исследование

Дрень Е.В.¹, Ляпина И.Н.¹, Горбатовская Е.Е.¹, Кареева А.И.¹, Стасев А.Н.¹, Сотников А.В.¹, Двадцатов И.В.¹, Маркова Ю.О.¹, Маркова В.Е.¹, Хуторная М.В.¹, Петрова М.А.², Кутихин А.Г.¹, Груздева О.В.¹, Барбараш О.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России (КемГМУ), Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Уровень экспрессии генов адипокинов в жировой ткани и концентрации про- и противовоспалительных адипокинов крови являются потенциально перспективными показателями для прогнозирования тяжести пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, динамики их воспалительного статуса и ремоделирования сердца. Однако когорта пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) с позиции оценки адипокинового статуса остается малоизученной.

Цель: изучить связь выраженности эпикардимального и висцерального ожирения с адипокиновым статусом и уровнем экспрессии гена адипонектина и лептина в эпикардимальной (ЭЖТ) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции порока митрального клапана (МК).

Материал и методы. В исследование был включен 51 пациент с приобретенным пороком МК неинфекционного генеза, у которых имелись показания для хирургической коррекции клапанной патологии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия висцерального / эпикардимального ожирения. В последующем в группах проведена оценка уровня экспрессии генов лептина и адипонектина жировой ткани, концентрации в крови лептина, адипонектина, резистина.

Результаты. Установлено, что пациенты с висцеральным ожирением характеризуются более высоким уровнем в сыворотке крови провоспалительного адипокина – лептина и более низким – противовоспалительного – адипонектина по сравнению с лицами без ожирения. Пациенты с эпикардимальным ожирением отличаются от пациентов без такового значимо более высоким уровнем лептина в крови. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации между уровнем адипокинов в сыворотке крови и уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах ЭЖТ и ПЖТ.

Выводы. Для пациентов с висцеральным и эпикардимальным ожирением характерен адипокиновый дисбаланс в виде увеличения уровня лептина и уменьшения уровня адипонектина в сыворотке крови. Отсутствие ассоциации между уровнем адипокинов в сыворотке крови и уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах ЭЖТ и ПЖТ можно объяснить нарушенной связью между адипонектином и лептином и их рецепторами при ожирении, которая приводит к резистентности рецепторов к адипокинам и развитию лептино- и адипонектинорезистентности. В результате, несмотря на повышенный уровень адипокинов в сыворотке крови, экспрессия их генов продолжается, что приводит к отсутствию связи между экспрессией генов адипокинов и их сывороточным содержанием.

Ключевые слова:	адипокины; экспрессия генов адипокинов; висцеральное ожирение; эпикардимальное ожирение; приобретенный порок сердца.
Ресурсное обеспечение:	64-срезовый компьютерный томограф Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия).
Финансирование:	исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031 «Эпикардимальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после

Для цитирования:

Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Горбатовская Е.Е., Кареева А.И., Стасев А.Н., Сотников А.В., Двадцатов И.В., Маркова Ю.О., Маркова В.Е., Хуторная М.В., Петрова М.А., Кутихин А.Г., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый статус и экспрессия генов лептина и адипонектина из эпикардальной и подкожной жировой ткани у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана: одномоментное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(4):71–80. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-71-80>

Adipokine status and gene expression of leptin and adiponectin from epicardial and subcutaneous adipose tissue in cardiac surgery patients with mitral valve disease: a cross-sectional study

Dren E.V.¹, Lyapina I.N.¹, Gorbato'vskaya E.E.¹, Kareeva A.I.¹, Stasev A.N.¹,
Sotnikov A.V.¹, Dvadtsatov I.V.¹, Markova Ju.O.¹, Markova V.E.¹,
Khutornaya M.V.¹, Petrova M.A.², Kutikhin A.G.¹, Gruzdeva O.V.¹,
Barbarash O.L.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Boulevard of Academician L.S. Barbarash, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (KSMU), 22a, Voroshilov str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

Abstract

The level of adipokine gene expression in adipose tissue and the concentration of pro- and anti-inflammatory adipokines in the blood are potentially promising for predicting the severity of patients with cardiovascular diseases, the dynamics of their inflammatory status and cardiac remodeling. However, the assessment of the adipokine status in the cohort of patients with valvular heart diseases remains poorly studied.

Aim: To study the relationship between the severity of epicardial and visceral obesity with the adipokine status and the level of adiponectin and leptin gene expression from epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with indications for surgical correction of mitral valve disease.

Material and Methods. The study included 51 patients with acquired mitral valve disease of non-infectious genesis, who had indications for surgical correction. All patients were divided into groups depending on visceral/epicardial obesity, with subsequent assessment of the level of expression of leptin and adiponectin genes in adipose tissue, blood concentrations of leptin, adiponectin, resistin.

Results. Patients with visceral obesity have been shown to exhibit higher serum levels of the pro-inflammatory adipokine leptin and lower levels of the anti-inflammatory adipokine adiponectin compared to individuals without obesity. Blood leptin levels are significantly higher in patients with epicardial obesity compared to those without. The present study found no association between the level of adipokines in the blood serum and the level of expression of adipokine genes in samples of epicardial and subcutaneous adipose tissue.

Conclusions. Patients with visceral and epicardial obesity are characterized by adipokine imbalance in the form of increased leptin levels and decreased adiponectin levels in the blood serum. The lack of association between the level of adipokines in the blood serum and the level of adipokine gene expression in samples of epicardial and subcutaneous adipose tissue can be explained by the disrupted relationship between adiponectin and leptin and their receptors in obesity, which leads to resistance of receptors to adipokines and the development of leptin and adiponectin resistance. As a result, despite the increased level of adipokines in the blood serum, the expression of their genes continues, which leads to the lack of association between the expression of adipokine genes and their serum content.

Keywords:

adipokines; adipokine gene expression; visceral obesity; epicardial obesity; valvular heart disease.

Resource support:

64-slice computed tomography scanner Siemens Somatom 64 (Siemens, Germany).

Funding:	the study was conducted at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases" with the support of the Russian Science Foundation Grant No. 24-75-10031 "Epicardial and visceral obesity as a factor influencing the remodeling of the myocardium and pulmonary vessels after surgical correction of acquired valvular heart diseases".
For citation:	Dren E.V., Lyapina I.N., Gorbatskovskaya E.E., Kareeva A.I., Stasev A.N., Sotnikov A.V., Dvadtsatov I.V., Markova Ju.O., Markova V.E., Khutornaya M.V., Petrova M.A., Kutikhin A.G., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Adipokine status and gene expression of leptin and adiponectin from epicardial and subcutaneous adipose tissue in cardiac surgery patients with mitral valve disease: a cross-sectional study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):71–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-71-80

Введение

Характер течения заболевания пациентов с пороком митрального клапана (МК) во многом определяется не только генезом и типом порока, тяжестью нарушений внутрисердечной гемодинамики, но и наличием коморбидной патологии¹ [1]. Особое внимание в настоящее время уделяется ожирению, являющемуся одним из главных факторов риска и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3], также характеризующего и современный фенотип пациента с приобретенными пороками сердца (ППС). За последние три года ожирение у пациентов с ППС неинфекционного генеза до хирургической коррекции порока наблюдается в два раза чаще по сравнению с началом прошлого десятилетия [4]. Однако для пациентов, подвергающихся операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, имеет место парадокс ожирения, демонстрирующий значимо меньший риск летальности у лиц, имеющих неморбидное ожирение, по сравнению с теми, кто имеет нормальный индекс массы тела (ИМТ) [2]. Использование привычных в клинической практике антропометрических критериев ожирения (ИМТ, объем талии) не всегда может предсказать истинную связь ожирения и его роли в периоперационном статусе пациентов с ППС. Именно висцеральная жировая ткань (ВЖТ), а также и эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) выступают в качестве главных предикторов неблагоприятного ремоделирования сердца у лиц с сердечно-сосудистой патологией [5].

ВЖТ является активным эндокринным органом, продуцирующим такие биологические активные вещества, как адипокины, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины, свободные жирные кислоты и другие. При патологическом увеличении висцерального и эпикардиального жира происходит дисбаланс адипокинов, наблюдается более высокий провоспалительный профиль цитокинов, что ассоциировано с воспалением и повреждением тканей, приводящих к электромеханическим изменениям миокарда, липотоксическим расстройствам, ремоделированию сердца [6]. Однако исследования, изучающие характер адипокинового статуса, включали в основном пациентов с метаболическим синдромом и / или коронарной патологией [5, 7]. Важно отметить, что когорта пациентов с ППС является малоизученной с позиции оценки выраженности гормональной активности жировой ткани,

представленной напрямую в виде экспрессии генов адипокинов в самой жировой ткани, и концентрации про-и противовоспалительных адипокинов крови. Данные маркеры представляются потенциально перспективными для оценки взаимосвязи провоспалительного статуса до операции с характером ремоделирования сердца после операции.

Цель исследования: анализ связи выраженности эпикардиального и висцерального ожирения с адипокиновым статусом и уровнем экспрессии гена адипонектина и лептина из ЭЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции порока МК.

Материал и методы

В одномоментную часть исследования был включен 51 пациент. Все они были госпитализированы для кардиохирургической коррекции приобретенного порока МК в условиях искусственного кровообращения в период с сентября 2024 по февраль 2025 гг.

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031 и в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (заседание локального этического комитета № 7 от 16.09.2024 г.). Все пациенты подписывали письменное добровольное согласие на участие.

Пациенты, включенные в исследование, были в возрасте от 35 до 75 лет и имели неинфекционный генез порока МК. Им планировалась хирургическая коррекция порока МК изолированно или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана или трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения. Критерии включения и исключения подробно представлены в ранее опубликованной нами работе [8].

В одномоментную часть исследования были включены 26 (51%) женщин и 25 (49%) мужчин с медианой возраста 65,0 [53,5; 67,75] лет. Всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ)

¹ Митральная недостаточность: Клинические рекомендации. (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское кардиологическое общество; 2024. URL: <https://base.garant.ru/411204759/> (25.06.2025).

органов брюшной полости на 64-срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия) для измерения площади ВЖТ и ПЖТ, а также МСКТ сердца с электрокардиографической синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе GE LightSpeed VC XT с целью измерения объема ЭЖТ.

С использованием коммерческих наборов методом иммуноферментного анализа с тест-системами фирмы Fine Biotech (Китай) в сыворотке крови определяли концентрацию лептина, адипонектина, резистина. Концентрация была рассчитана по калибровочной кривой. Референсные значения уровня адипокинов в крови общеприняты: уровень лептина у женщин – 3,7–11,1 нг/мл, у мужчин – 2–5,6 нг/мл, уровень адипонектина у женщин 12–30 мг/мл, у мужчин – 8–30 мг/л, уровень резистина – 5–9 нг/мл [9].

Полученные в ходе оперативного вмешательства биоптаты жира массой 100 мг послужили источником ПЖТ и ЭЖТ человека. Для определения генной экспрессии осуществлена разработка олигонуклеотидных праймеров двух генов интереса лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*), а также двух референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*). Синтез молекул комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице рибонуклеиновой кислоты осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) на термоциклере Veriti (Applied Biosystems, США) с использованием набора реактивов ОТ-M-MuLV-RN с праймерами (кат. номер R01-250, Евроген, Россия), согласно инструкции производителя. Расчет экспрессии выполняли с помощью количественного анализа уровней транскриптов методом ΔC_t (уровень экспрессии гена интереса = 2^{C_t} [среднее геометрическое референсных генов] – C_t [ген интереса]), который учитывал уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*), считающихся постоянными, и выражали в виде условных единиц.

Статистический анализ данных проводили с помощью стандартных непараметрических методов в пакете MedCalc. Распределение количественных данных отличалось от нормального. Количественные показатели представлены медианой и интерквартильным промежутком, Me [Lq ; Uq], категориальные – абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Для оценки различий количественных показателей в двух независимых группах пациентов использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки различий категориальных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона. Для выявления значимых взаимосвязей количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Проведен анализ ROC-кривой связи показателя объема ЭЖТ и наличия фибрилляции предсердий / трепетания предсердий у пациентов с приобретенным пороком МК. Критический уровень статистической значимости составлял 0,05.

Результаты

По результатам проведенной МСКТ органов брюшной полости пациенты с ППС были разделены на группы в зависимости от наличия висцерального ожирения (общепринятый критерий – площадь ВЖТ > 130 см²): лица, имеющие висцеральное ожирение ($n = 29$), и лица без висцерального ожирения ($n = 22$). В группе с висцеральным ожирением преобладали женщины ($n = 19$; 65,5%; $p = 0,0182$), в группе без признаков висцерального ожирения мужчины ($n = 15$; 68,2%; $p = 0,0182$). Основная харак-

теристика данных пациентов представлена в таблице 1.

В связи с отсутствием единого признанного критерия эпикардиального ожирения и доказанной тесной связи по данным ряда исследований между эпикардиальным жиром и наличием нарушений ритма по типу фибрилляции предсердий у лиц с сердечно-сосудистой патологией [10, 11] с целью определения пороговых значений объема эпикардиального жира, имеющих клиническую и диагностическую ценность, был проведен анализ ROC-кривой связи показателя объема ЭЖТ и наличия фибрилляции предсердий / трепетания предсердий у пациентов с приобретенным пороком МК. По результатам проведенного ROC-анализа объем ЭЖТ > 115,1 см³ с чувствительностью 52% и специфичностью 84,6% ассоциирован с наличием нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий / трепетания предсердий AUC = 0,714; 95% ДИ AUC 0,57 0,83; $p = 0,003$.

Согласно полученному результату, далее пациенты были разделены на группы: 1-я группа – лица с объемом ЭЖТ > 115,1 см³ ($n = 17$), 2-я группа – с объемом ЭЖТ ≤ 115,1 см³ ($n = 34$). В настоящем исследовании группа пациентов с объемом ЭЖТ > 115,1 см³ была названа «пациентами с эпикардиальным ожирением». Характеристика данных пациентов представлена в таблице 2.

Характер ремоделирования сердца у пациентов до коррекции приобретенного порока МК в зависимости от наличия висцерального и / или эпикардиального ожирения также был представлен в ранее опубликованной нами работе [8].

Следующим этапом проводилась оценка адипокинового статуса у пациентов с приобретенным пороком МК в зависимости от наличия висцерального ожирения. По результатам лабораторного исследования уровня адипокинов в сыворотке крови выявлено, что в общей когорте пациентов с приобретенным пороком МК обнаружено повышение медианы уровня лептина (16,04 [4,16; 39,03] нг/мл) и резистина (15,22 [8,42; 17,38] нг/мл), являющихся провоспалительными адипокинами.

У лиц с висцеральным ожирением (площадь ВЖТ > 130 см²) медиана уровня лептина была значимо выше, а медиана уровня адипонектина (противовоспалительный адипокин) была значимо ниже по сравнению с лицами без висцерального ожирения ($p < 0,0001$ и $p = 0,0036$ соответственно). Уровень резистина статистически значимо не различался между группами (рис. 1).

Оценивая уровень адипокинов у пациентов с приобретенным пороком МК в зависимости от наличия эпикардиального ожирения (объем ЭЖТ > 115,3 мл³), обнаружено, что медиана уровня лептина была значимо выше у лиц, имеющих эпикардиальное ожирение, по сравнению с лицами без него ($p = 0,0026$). Однако не было выявлено значимого различия как в уровне адипонектина, так и резистина в сыворотке крови между группами в зависимости от наличия эпикардиального ожирения (рис. 2).

Следующим этапом проводилась оценка уровня экспрессии гена лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*) в интраоперационно взятой ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с приобретенным пороком МК. Не было выявлено статистически значимых различий в уровне экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* в группах в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, однако медиана показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ была значимо выше в группе с висцеральным ожирением ($p = 0,0299$) (табл. 3, 4).

Таблица 1. Характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²)**Table 1.** Characteristics of patients with mitral valve disease before surgery depending on visceral obesity, assessed with multispiral computed tomography (visceral adipose tissue square > 130 cm²)

Показатель	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения, n = 29	с отсутствием висцерального ожирения, n = 22	
Мужской пол, n (%)	10 (34,5)	15 (68,2)	0,0182
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65,0 [57,5; 66,5]	63,0 [51; 69,8]	0,8002
Этиология порока МК, n (%):			
– дегенеративные изменения	4 (13,8)	5 (22,7)	0,6285
– ревматическая болезнь сердца	13 (44,8)	7 (31,8)	0,3507
– синдром соединительнотканной дисплазии	12 (41,4)	10 (45,5)	0,7732
Тип порока МК, n (%):			
– стеноз МК	0	2 (9,1)	0,1010
– недостаточность МК	16 (55,2)	14 (63,6)	0,5470
– сочетанный порок МК	13 (44,8)	6 (27,3)	0,2035
Комбинированный порок, n (%):			
– с недостаточностью / стенозом аортального клапана	4 (13,8)	4 (18,2)	0,6726
– с недостаточностью трикуспидального клапана	4 (13,8)	7 (31,8)	0,1248
Характеристика ритма сердца, n (%):			
– синусовый	13 (44,8)	13 (59,1)	0,3177
– фибрилляция предсердий / трепетание предсердий:			
о пароксизмальная	4 (13,8)	3 (13,6)	0,9076
о персистирующая	8 (27,6)	2 (9,1)	0,0791
о постоянная	4 (13,8)	4 (18,2)	0,7536
– Желудочковая экстрасистолия IVa–V градации по Lowp	9 (31,0)	0	0,0044
ИМТ, кг/м ² , Me [Lq; Uq]	29,0 [25,94; 33,74]	22,7 [21,07; 24,11]	< 0,0001
Стадии хронической сердечной недостаточности, n (%):			
– предстадия	2 (6,9)	1 (4,5)	
– стадия 1	27 (93,1)	21 (95,45)	0,7461
– стадия 2	0	0	0,8223
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%):			
– I	0	0	0,1593
– II	14 (48,3)	15 (68,2)	0,5
– III	12 (41,4)	7 (31,8)	0,4886
– IV	3 (10,3)	0	0,1236
Дистанция теста шестиминутной ходьбы, м, Me [Lq; Uq]	310,0 [266,5; 410,5]	365,5 [272,0; 416,0]	0,4930
Ишемическая болезнь сердца, не требующая реваскуляризации, n (%)	10 (34,5)	7 (31,8)	0,8431
Хроническая болезнь почек 3А стадии и выше, n (%)	10 (34,5)	3 (13,6)	0,0939

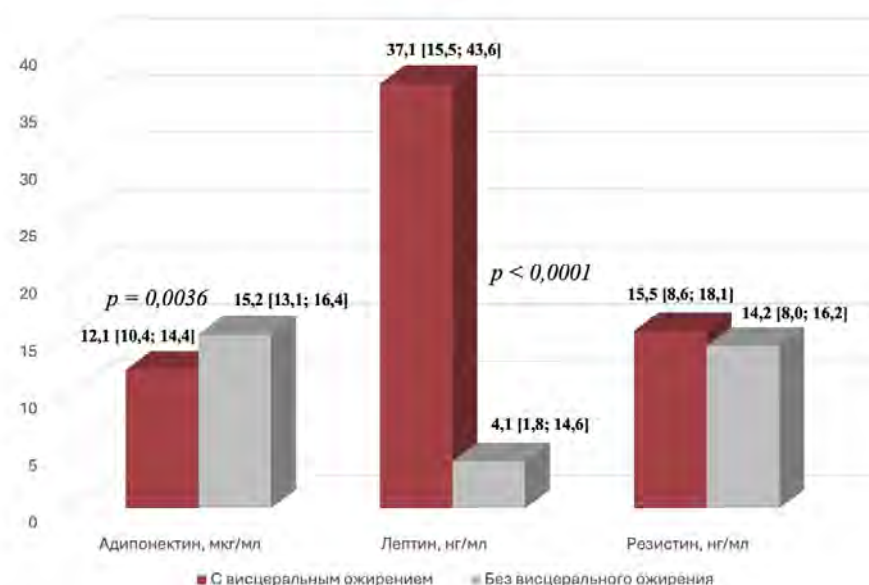
Рис. 1. Уровень адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²), Me [Lq; Uq]
Fig. 1. Serum adipokine levels in patients with acquired mitral valve disease depending on international visceral obesity assessed using multislice computed tomography (visceral elastic tissue area > 130 cm²), Me [Lq; Uq]

Таблица 2. Характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (объем ЭЖТ > 115,1 см³)

Table 2. Characteristics of patients with mitral valve disease depending on epicardial obesity, assessed with multislice computed tomography (epicardial adipose tissue square > 115.1 cm³)

Показатель	Группа		p
	с объемом ЭЖТ > 115,1 см ³ (n = 17)	с объемом ЭЖТ ≤ 115,1 см ³ (n = 34)	
Мужской пол, n (%)	8 (47,1)	17 (50)	0,8445
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65,0 [61,75; 69,0]	58,5 [51,0; 67,0]	0,1007
Этиология порока МК, n (%):			
– дегенеративные изменения	3 (17,7)	6 (17,7)	1
– ревматическая болезнь сердца	10 (58,8)	10 (29,4)	0,0446
– синдром соединительнотканной дисплазии	4 (23,5)	18 (52,9)	0,0478
Тип порока МК, n (%):			
– стеноз МК	0	2 (5,9)	0,3124
– недостаточность МК	6 (35,3)	24 (70,6)	0,0168
– сочетанный порок МК	11 (64,7)	6 (23,5)	0,0045
Комбинированный порок, n (%):			
– с недостаточностью / стенозом аортального клапана	3 (17,6)	5 (14,7)	0,7875
– с недостаточностью трикуспидального клапана	3 (17,6)	8 (23,5)	0,6336
Характеристика ритма сердца, n (%):			
– синусовый	4 (23,5)	22 (64,7)	0,0060
– фибрилляция предсердий / трепетание предсердий:	13 (76,5)	12 (35,3)	0,0060
о пароксизмальная	3 (17,6)	4 (11,8)	0,5688
о персистирующая	6 (35,3)	4 (11,8)	0,0482
о постоянная	4 (23,5)	4 (11,8)	0,2809
– Желудочковая экстрасистолия IVa–V градации по Lown	6 (35,3)	3 (8,8)	0,0206
ИМТ, кг/м ² , Me [Lq; Uq]	32,37 [28,0; 37,08]	23,8 [21,98; 26,62]	< 0,0001
Стадии хронической сердечной недостаточности, n (%):			
– предстадия	0	3 (8,8)	0,2113
– стадия 1	17 (100)	31 (91,2)	0,393
– стадия 2	0	0	
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%):			
– I	0	0	
– II	6 (35,3)	23 (67,6)	0,0294
– III	8 (47,1)	11 (32,4)	0,3106
– IV	3 (17,6)	0	0,21
Дистанция теста шестиминутной ходьбы, м, Me [Lq; Uq]	276,0 [234,0; 320,0]	366,0 [272,0; 416,0]	0,0142
Ишемическая болезнь сердца, не требующая реваскуляризации, n (%)	5 (29,4)	12 (35,3)	0,6775
Хроническая болезнь почек 3А стадии и выше, n (%)	6 (35,3)	7 (20,6)	0,2607

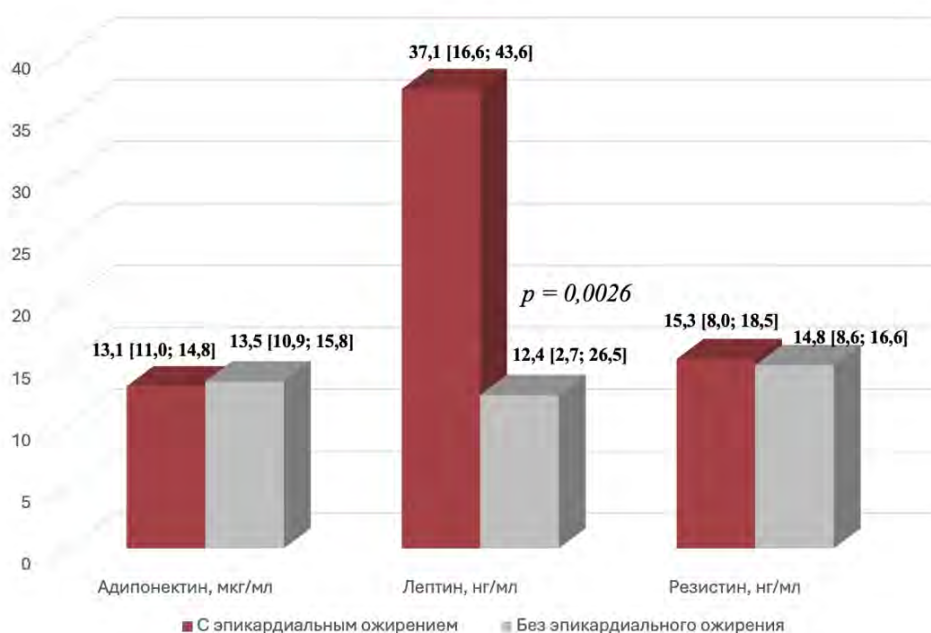


Рис. 2. Уровень адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (объем эпикардиальной жировой ткани > 115,1 см³). Me [Lq; Uq]

Fig. 2. Serum adipokine levels in patients with acquired mitral valve disease depending on epicardial obesity assessed using multislice computed tomography (epicardial adipose tissue volume > 115.1 cm³). Me [Lq; Uq]

Таблица 3. Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²), Me [Lq; Uq]

Table 3. Expression level of adipokine genes in epicardial and subcutaneous adipose tissue samples of patients with acquired mitral valve disease depending on visceral obesity assessed using multislice computed tomography (visceral adipose tissue area > 130 cm²), Me [Lq; Uq]

Экспрессия генов адипокинов	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения, n = 29	с отсутствием висцерального ожирения, n = 22	
LEP в ПЖТ	1,39 [0,84; 2,55]	1,91 [0,94; 3,2]	0,3407
LEP в ЭЖТ	1,05 [1,59; 1,8]	0,7 [0,24; 3,1]	0,5949
ADIPOQ в ПЖТ	17,05 [9,69; 34,26]	34,48 [17,33; 66,83]	0,0299
ADIPOQ в ЭЖТ	15,44 [10,5; 42,44]	19,8 [13,37; 55,83]	0,5796

Примечание: LEP – экспрессия гена лептина; ADIPOQ – экспрессия гена адипонектина. Уровень экспрессии гена LEP или ADIPOQ = 2Ct [среднее геометрическое референсных генов] – Ct [ген интереса], учитывая уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (GAPDH и B2M), выражали в виде условных единиц.

Таблица 4. Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (объем эпикардиальной жировой ткани > 115,1 см³), Me [Lq; Uq]

Table 4. The expression level of adipokine genes in epicardial and subcutaneous adipose tissue samples of patients with acquired mitral valve disease depending on epicardial obesity assessed using multislice computed tomography (epicardial adipose tissue volume > 115,1 cm³), Me [Lq; Uq]

Экспрессия генов адипокинов	Группа		p
	С объемом ЭЖТ > 115,1 см ³ , n = 17	С объемом ЭЖТ ≤ 115,1 см ³ , n = 34	
LEP в ПЖТ	1,34 [0,79; 1,98]	1,7 [0,81; 3,2]	0,3112
LEP в ЭЖТ	0,88 [0,59; 1,5]	1,02 [0,29; 3,15]	0,5465
ADIPOQ в ПЖТ	18,43 [9,08; 46,04]	23,94 [15,17; 43,6]	0,5465
ADIPOQ в ЭЖТ	15,18 [10,42; 28,9]	20,63 [11,49; 59,58]	0,2797

Примечание: LEP – экспрессия гена лептина; ADIPOQ – экспрессия гена адипонектина. Уровень экспрессии гена LEP или ADIPOQ = 2Ct [среднее геометрическое референсных генов] – Ct [ген интереса], учитывая уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (GAPDH и B2M), выражали в виде условных единиц.

Далее был проведен анализ связи между уровнем экспрессии ADIPOQ и LEP в образцах жировой ткани и уровнем адипонектина и лептина в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК. Не выявлено статистически значимой корреляционной связи между уровнем экспрессии гена ADIPOQ в ПЖТ и ЭЖТ и уровнем адипонектина ($r = 0,239$; $p = 0,1086$ и $r = 0,233$; $p = 0,1189$ соответственно) и лептина ($r = -0,285$; $p = 0,0547$ и $r = 0,1351$; $p = 0,3707$ соответственно) в сыворотке крови. Также не установлено статистически значимой связи между уровнем экспрессии LEP в ПЖТ и ЭЖТ и уровнем адипонектина ($r = 0,1118$; $p = 0,4596$ и $r = 0,144$; $p = 0,3392$) и лептина ($r = -0,209$; $p = 0,164$ и $r = -0,107$; $p = 0,4777$) в сыворотке крови.

Обсуждение

В физиологических условиях ВЖТ и ЭЖТ выполняют регуляторную функцию, обладая кардиозащитными функциями – метаболической, питательной, регуляторной, механической. Эпикардиальный жир поглощает

избыток свободных жирных кислот, выступающих в качестве источника энергии в условиях ишемии, защищает кардиомиоциты от гипертермии [12].

При патологическом увеличении висцерального и эпикардиального жира происходит повышение количества и размера адипоцитов. Это приводит к дисбалансу адипокинового статуса с превалированием адипокинов провоспалительного профиля и к последующему развитию воспаления, повреждению тканей, гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции и липотоксическим расстройствам [5].

Адипокины – специфические цитокины, вырабатываемые в основном адипоцитами жировой ткани, а также некоторыми другими типами клеток [13]. К основным провоспалительным адипокинам относят лептин, резистин, висфатин, хемерин, липокалин-2, к противовоспалительным – адипонектин, оментин, програнулин. Дисбаланс адипокинов ассоциирован с воспалением и повреждением тканей, что приводит к эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, электромеханическим изменениям миокарда [6].

В настоящей публикации отражены особенности адипокинового статуса и характер экспрессии генов лептина и адипонектина из жировой ткани у пациентов с пороком МК в зависимости от наличия висцерального / эпикардиального ожирения.

Известно, что уровень лептина прямо коррелирует с ИМТ [14], а продукция и, следовательно, концентрация адипонектина в сыворотке крови, при ожирении снижается, при этом его синтез в адипоцитах увеличивается [15]. Таким образом, снижение продукции адипонектина при ожирении рассматривается как компенсаторный механизм для ограничения роста жировой ткани, однако механизм обратной связи точно неясен. Это объясняет и полученные нами данные о более низком уровне адипонектина и более высоком уровне лептина у лиц с висцеральным ожирением. Однако в зависимости от наличия эпикардиального ожирения у лиц с признаками ожирения был выше только уровень лептина, а уровень адипонектина значимо не различался. Другие исследования демонстрировали схожие результаты об отсутствии связи между уровнем перикардиального жира и уровнем адипонектина в сыворотке крови [16].

В настоящем исследовании мы изучили наличие связи между уровнем экспрессии генов адипокинов и их сывороточным содержанием. Известно, что при избыточном количестве адипоцитов происходит подавление прохождения гормонального сигнала от адипонектина к адипоцитам, что приводит к снижению уровня экспрессии гена адипонектина (ADIPOQ). В свою очередь, секреция лептина при росте количества адипоцитов увеличивается, что ведет к развитию лептинорезистентности в результате нарушения передачи гормонального сигнала от лептина к его рецептору, уменьшению экспрессии лептиновых рецепторов, нарушению чувствительности к лептину и его избыточной секреции [17]. В нашей работе уровень экспрессии генов адипокинов (LEP и ADIPOQ) в образцах ЭЖТ или ПЖТ не был ассоциирован с уровнем адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК, что подразумевает наличие сложных механизмов регуляции секреции адипокинов жировой тканью и требует дальнейшего изучения. Подобные результаты об отсутствии связи между уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах ВЖТ и уровнем адипокинов

в сыворотке крови были получены в работе А.В. Косыгиной и соавт., но на детской популяции [18]. Результаты нашего исследования можно объяснить тем, что связь между адипонектином и лептином и их рецепторами при ожирении может нарушаться, что вызывает резистентность рецепторов к адипокинам и развитие лептино- и адипонектинорезистентности. В результате, несмотря на повышенный уровень адипокинов в сыворотке крови, экспрессия их генов продолжается, что приводит отсутствию связи между экспрессией и сывороточным содержанием.

Заключение

У пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для его хирургической коррекции, и висцеральным ожирением в сыворотке крови регистрируется более высокий уровень провоспалительного адипокина – лептина и более низкий – противовоспалительного – адипонектина по сравнению с лицами без ожирения. Однако пациенты с эпикардиальным ожирением отличаются от пациентов без эпикардиального ожирения только значимо более высоким уровнем лептина в крови. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации между уровнем адипокинов в сыворотке крови и уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах ЭЖТ и ПЖТ, что можно объяснить нарушенной связью между адипонектином и лептином и их рецепторами при ожирении, которая приводит к резистентности рецепторов к адипокинам и развитию лептино- и адипонектинорезистентности. В результате, несмотря на повышенный уровень адипокинов в сыворотке крови, экспрессия их генов продолжается, что ведет к отсутствию связи между экспрессией генов адипокинов и их сывороточным содержанием.

Литература / References

1. Барбараш О.Л., Ляпина И.Н. Современные тенденции в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца. *Кардиологический вестник*. 2024;4:5–12. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190415>
2. Barbarash O.L., Lyapina I.N. Current trends in organizing the care for patients with acquired heart valve disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(4):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190415>
3. Mariscalco G., Wozniak M.J., Dawson A.G., Serraino G.F., Porter R., Nath M. et al. Body mass index and mortality among adults undergoing cardiac surgery: a nationwide study with a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2017;135:850–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022840>
4. Suthahar N., Meems L.M.G., Withaar C., Gorter T.M., Kieneker L.M., Gansevoort R.T. et al. Relative fat mass, a new index of adiposity, is strongly associated with incident heart failure: data from PREVEND. *Sci. Rep.* 2022;12:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02409-6>
5. Ляпина И.Н., Дрень Е.В., Кузмина О.К., Осинцев Е.С., Стасев А.Н., Евтушенко А.В. и др. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;3(66):302–310. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-3-302-310>
6. Lyapina I.N., Dren E.V., Kuzmina O.K., Osintsev E.S., Stasev A.N., Evtushenko A.V. et al. Ten-year dynamics of the phenotype of patients undergoing surgical correction of acquired valvular heart defects: results of a single-center registry. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2023; 3(66):302–310. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-3-302-310>
7. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5:7–14. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14>
8. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risc. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5:7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14>
9. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардиальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):254–263. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>
10. Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254–263. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>
11. Блинова Н.В., Азимова М.О., Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Яровая Е.Б., Орловский А.А. и др. Эпикардиальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):68–76. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000334>
12. Blinova N.V., Azimova M.O., Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Yarovaya E.B., Orlovskiy A.A. et al. Epicardial adipose tissue as a marker of visceral obesity and its association with metabolic parameters and remodeling of the left chambers of the heart in young people with abdominal obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9):68–76. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000334>
13. Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Стасев А.Н., Мамчур И.Н., Брель Н.К., Кареева А.И., Барбараш О.Л. Связь эпикардиального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4301. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4301>
14. Dren' E.V., Lyapina I.N., Stasev A.N., Mamchur I.N., Brel N.K., Kareeva A.I., Barbarash O.L. Relationship between epicardial/visceral obesity and features of myocardial remodeling in patients with acquired mitral valve disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4301. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4301>
15. Квиткова Л.В., Бородин Д.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л., Силонова А.А., Терлецкая О.С. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(3):8–12. <https://doi.org/10.14341/probl20135938-12>
16. Kvitkova L.V., Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Silonova A.A., Terletskaia O.S. The levels of leptin, adiponectin, and free fatty acids in the patients of different body weight presenting with myocardial infarction and elevated ST segment. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(3):8–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl20135938-12>
17. Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е., Баранова Е.И., Соболева А.В., Шляхто Е.В. Роль галектина-3 и эпикардиального жира в развитии фибрилляции предсердий у пациентов при метаболическом синдроме. *Ученые записки СПбГМУ имени академика И. П. Павлова*. 2015;22(1): 43–46. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46>
18. Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E., Baranova E.I., Soboleva A.V., Shlyakhto E.V. Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):43–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46>
19. Wong C.X., Ganesan A.N., Selvanayagam J.B. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur. Heart J*. 2016;38(17):1294–1302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
20. Iacobellis G., Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
21. Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(25):2980–2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
22. Liu W., Zhou X., Li Y., Zhang S., Cai X., Zhang R. et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):19052. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019052>
23. Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д. и др. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения. *Цитология*. 2018;7:531–535. <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.08>
24. Razgildina N.D., Brovin D.L., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A.,

- Miroshnikova V.V., Belyaeva O.D. et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Cytology*. 2018;7:531–535. (in Russ.) <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.08>
16. Kim T.H., Lee J.S., Uhm J.S., Joung B., Lee M.H., Pak H.N. High circulating adiponectin level is associated with poor clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(8):1287–1293. <https://doi.org/10.1093/europace/eux173>
 17. Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022;1(55):29–37. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3>
 - Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. Role of adiponectin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)*. 2022;1(55):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3>
 18. Косыгина А.В., Сосунов В.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2010;6:3–8. <https://doi.org/10.14341/probl20105663-8>
 - Kosygina A.V., Sosunov V.V., Peterkova V.A., Dedov I.I. Expression of the adiponectin gene (ADIPOQ) in the subcutaneous and visceral fatty tissues and the serum adiponectin level in children. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(6):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20105663-8>

Информация о вкладе авторов

Дрень Е.В. – разработка концепции исследования, сбор материала, работа с базой данных, статистическая обработка полученных данных, интерпретация полученных результатов, подготовка текста рукописи; Ляпина И.Н. – разработка концепции исследования, работа с базой данных, интерпретация полученных результатов, подготовка текста рукописи, утверждение окончательной версии для публикации; Горбатовская Е.Е. – анализ результатов лабораторных исследований, интерпретация полученных результатов; Кареева А.И. – проведение и анализ результатов мультиспиральной томографии, интерпретация полученных результатов; Стасев А.Н. – проведение забора образцов жировой ткани интраоперационно; Сотников А.В. – проведение забора образцов жировой ткани интраоперационно; Двдцатов И.В. – проведение забора образцов жировой ткани интраоперационно; Маркова Ю.О. – анализ экспрессии генов адипокинов; Маркова В.Е. – анализ экспрессии генов адипокинов; Хуторная М.В. – подготовка образцов жировой ткани и анализ экспрессии генов адипокинов; Петрова М.А. – сбор материала, создание базы данных; Кутихин А.Г. – проведение и анализ результатов лабораторных исследований и экспрессии генов, интерпретация полученных результатов, экспертиза выполненной работы; Груздева О.В. – анализ результатов лабораторных исследований, интерпретация полученных результатов, экспертиза выполненной работы; Барбараш О.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, финальная экспертиза работы и утверждение окончательной версии для публикации.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Дрень Елена Владимировна, аспирант по специальности «кардиология»; младший научный сотрудник, лаборатория реабилитации; младший научный сотрудник, лаборатория патологии миокарда и трансплантации сердца, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5469-7638>.

Ляпина Ирина Николаевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, центр легочной артериальной гипертензии, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: zaviirina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4649-5921>.

Горбатовская Евгения Евгеньевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0500-2449>.

Кареева Анастасия Ильясовна, младший научный сотрудник, лаборатория лучевых методов диагностики, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: dr.kareevaai@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6004-4852>.

Стасев Александр Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: astasev@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-1341-204X>.

Information on author contributions

Dren' E.V. – study concept, data collection, database management, statistical data processing, interpretation of results, manuscript preparation; Lyapina I.N. – study concept, database management, interpretation of results, manuscript preparation, approval of the final version for publication; Gorbatskovskaya E.E. – analysis of laboratory test results, interpretation of results; Kareeva A.I. – Multislice computed tomography data acquisition and analysis, interpretation of results; Stasev A.N. – intraoperative adipose tissue sampling; Sotnikov A.V. – intraoperative adipose tissue sampling; Dvadtstov I.V. – intraoperative adipose tissue sampling; Markova Yu.O. – analysis of the expression of adipokine genes; Markova V.E. – adipokine gene expression analysis; Khutornaya M.V. – preparation of adipose tissue samples and adipokine gene expression analysis; Petrova M.A. – data collection, database creation; Kutikhin A.G. – conducting and analyzing the laboratory test results and gene expression, interpreting the results, examining the work performed; Grudeva O.V. – analysis of laboratory test results, interpreting the results, examining the work performed; Barbarash O.L. – study concept and design, final examining the work performed and approval of the final version for publication.

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

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

Information about the authors

Elena V. Dren', Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Rehabilitation; Junior Research Scientist, Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: e.tolpekina.v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5469-7638>.

Irina N. Lyapina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Rehabilitation of the Clinical Cardiology Department; Cardiologist, Pulmonary Arterial Hypertension Center, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: zaviirina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4649-5921>.

Evgenia E. Gorbatskovskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Research Laboratory for Homeostasis, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0500-2449>.

Anastasia I. Kareeva, Junior Research Scientist, Laboratory of radiation diagnostic methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dr.kareevaai@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6004-4852>.

Aleksandr N. Stasev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery; Cardiovascular Surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: astasev@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-1341-204X>.

Сотников Антон Валерьевич, заведующий отделением кардиохирургии № 1, врач-сердечно-сосудистый хирург, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: sotnav@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1828-5652>.

Двадцатов Иван Викторович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2243-1621>.

Маркова Юлия Олеговна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: markjo@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0009-0007-6734-3787>.

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: markve@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6652-5745>.

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: masha_hut@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.

Петрова Мария Альбертовна, студент 5-го курса, лечебный факультет, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия, e-mail: petr0va-ma@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0005-3043-0153>.

Кутихин Антон Геннальевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследования гомеостаза, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, Кемерово, Россия, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: barbol@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

Anton V. Sotnikov, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1; Cardiovascular Surgeon, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: sotnav@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1828-5652>.

Ivan V. Dvadtsatov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery No. 1, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2243-1621>.

Yulia O. Markova, Junior Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: markjo@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0009-0007-6734-3787>.

Victoria E. Markova, Junior Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: markve@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6652-5745>.

Maria V. Khutornaya, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: masha_hut@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.

Maria A. Petrova, 5th-year student, Faculty of General Medicine, KSMU, Kemerovo, Russia, e-mail: petr0va-ma@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0005-3043-0153>.

Anton G. Kutikhin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Homeostasis Research Laboratory, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, Professor, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: barbol@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

Поступила 24.07.2025;
рецензия получена 09.09.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Received 24.07.2025;
review received 09.09.2025;
accepted for publication 01.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-81-89>
УДК 616.132.14-007.64:616.1:577.212

Идентификация клинически значимых вариантов генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы при спорадической аневризме восходящего отдела и «бычьей дуге» аорты

Гончарова И.А.¹, Панфилов Д.С.², Слепцов А.А.¹, Шипулина С.А.³,
Зарубин А.А.¹, Бабушкина Н.П.¹, Валиахметов Н.Р.¹, Саушкин В.В.²,
Лелик Е.В.², Петракова Е.А.², Козлов Б.Н.², Назаренко М.С.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ), 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Аномалии дуги аорты, в большей степени «бычья дуга» аорты, могут обуславливать развитие аневризмы восходящей аорты. Наблюдается высокий коэффициент наследуемости данной патологии, однако молекулярно-генетические исследования единичны. Поскольку «бычья дуга» является одним из вариантов развития дуги аорты и магистральных сосудов в процессе эмбриогенеза, возможно, что данная аномалия связана с генами, кодирующими белки, вовлеченные в эмбриональное развитие сердечно-сосудистой системы.

Цель: поиск редких клинически значимых вариантов генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы у больных со спорадической аневризмой восходящей аорты с дугой аорты нормального строения и в сочетании с «бычьей дугой».

Материал и методы. В исследование включены 42 пациента со спорадической формой аневризмы восходящей аорты, в том числе 11 человек с «бычьей дугой» аорты. Анализ клинического экзоста выполнялся на основании данных секвенирования ДНК-библиотек Clinical Exome Solution (Sophia Genetics, Швейцария) на приборе NextSeq 500 (Illumina, США). Поиск редких клинически значимых вариантов (частота минорного аллеля < 1%) проводился в экзонах и прилегающих к ним интронах 120 генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы. Валидация выявленных вариантов выполнялась секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. У больных с аневризмой аорты и «бычьей дугой» выявлены следующие клинически значимые варианты: патогенный вариант с.610-2A>G гена *CCDC39*, который представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к потере акцепторного сайта сплайсинга (Δ Score = 0,97 Spliceailookup), и вариант с неопределенным клиническим значением (VUS – variant of uncertain clinical significance) с.2564T>C в гене *ANKS6*, имеющий высокие показатели патогенности по шкалам CADD (Phred = 28,3) и AlphaMissense (0,972). В группе больных с аневризмой аорты с нормальной анатомией супрааортальных сосудов выявлен вероятно патогенный вариант с.1151T>C гена *ACVR2B* (AlphaMissense = 0,966). Среди 38 генов, в последовательности которых обнаружены VUS в обеих группах больных, белковые продукты 17 (44,7%) вовлечены в функционирование ресничек и микротрубочек, а белки, кодируемые генами *MKS1*, *CCDC40*, *DNAAF1*, *ANKS6*, *CCDC39*, *DNAH5*, *DNAAF3*, отвечают и за развитие сердечно-сосудистой системы.

Заключение. В развитие спорадической формы аневризмы восходящей аорты в сочетании с «бычьей дугой» вносят вклад редкие клинически значимые варианты генов *CCDC39* и *ANKS6*, ответственные за функционирование первичных ресничек. При наличии дуги нормального строения важную роль играют варианты гена *ACVR2B*, принадлежащего к суперсемейству сигнальных белков TGF-бета.

Ключевые слова:	аневризма восходящей аорты; «бычья дуга»; клинически значимые генетические варианты; гены эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы; <i>CCDC39</i> ; <i>ANKS6</i> ; <i>ACVR2B</i> .
Финансирование:	работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041-7.

Соответствие этики:	информированное согласие получено от всех пациентов. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 13 от 15 ноября 2021 г.) и локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12 мая 2021 г.).
Для цитирования:	Гончарова И.А., Панфилов Д.С., Слепцов А.А., Шипулина С.А., Зарубин А.А., Бабушкина Н.П., Валиахметов Н.Р., Саушкин В.В., Лелик Е.В., Петракова Е.А., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Идентификация клинически значимых вариантов генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы при спорадической аневризме восходящего отдела и «бычьей дуге» аорты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-81-89

Identification of clinically significant variants in genes of cardiovascular embryonic development in sporadic ascending aortic aneurysm and “bovine aortic arch”

Goncharova I.A.¹, Panfilov D.S.², Sleptcov A.A.¹, Shipulina S.A.³, Zarubin A.A.¹, Babushkina N.P.¹, Valiakhmetov N.R.¹, Saushkin V.V.², Lelik E.V.², Petrakova E.A.², Kozlov B.N.², Nazarenko M.S.¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС), 10, Naberezhnaya Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Introduction. Aortic arch anomalies, especially the “bovine arch”, can cause the development of an ascending aortic aneurysm. There is a high coefficient of heritability of this pathology, however, genetic studies are rare. Since the “bovine arch” is one of the variants of the development of the aortic arch and large vessels during embryogenesis, this pathology may be associated with genes encoding proteins involved in the embryonic development of the cardiovascular system.

Aim: To identify rare, clinically significant variants of genes of cardiovascular embryonic development in patients with sporadic ascending aortic aneurysm and a “bovine arch”.

Material and Methods. The study included 42 patients with a sporadic form of ascending aortic aneurysm, including 11 patients with a “bovine arch”. Analysis of the clinical exome was performed based on DNA sequencing data using Clinical Exome Solution (Sophia Genetics, Switzerland) and NextSeq 500 genetic sequencer (Illumina, USA). The search for rare, clinically significant variants (minor allele frequency <1%) was carried out in exons and adjacent introns of 120 genes of embryonic development of the cardiovascular system. Validation of identified variants was performed using Sanger sequencing.

Results. In patients with aortic aneurysm and “bovine arch”, the following clinically significant variants were identified: the pathogenic variant c.610-2A>G of the *CCDC39* gene, which is a single-nucleotide substitution leading to the loss of the acceptor splice site (Δ Score = 0.97 Spliceailookup) and a variant of uncertain clinical significance (VUS) c.2564T>C in the *ANKS6* gene, which has high pathogenicity rates on the CADD (Phred = 28.3) and AlphaMissense (0.972) scales. A likely pathogenic variant c.1151T>C of the *ACVR2B* gene was identified in the group of patients with aortic aneurysm without supraaortic vessels anomaly (AlphaMissense = 0.966). Among the 38 genes whose sequences revealed VUS in both groups of patients, the protein products of 17 (44.7%) are involved in the functioning of cilia and microtubules, and the proteins encoded by the genes *MKS1*, *CCDC40*, *DNAAF1*, *ANKS6*, *CCDC39*, *DNAH5*, *DNAAF3* are also responsible for the development of the cardiovascular system.

Conclusion. Rare, clinically significant variants in the *CCDC39* and *ANKS6* genes, which are crucial for primary cilia function, contribute to the development of sporadic ascending aortic aneurysm in combination with a “bull’s arch.” When a normal aortic arch is present, variants in the *ACVR2B* gene, belonging to the TGF-beta signaling protein superfamily, play an important role.

Keywords: ascending aortic aneurysm; “bovine arch”; clinically significant genetic variants; genes of embryonic development of the cardiovascular system; *CCDC39*; *ANKS6*; *ACVR2B*.

Funding:	the study was carried out within the state task of the Ministry of Science and Higher Education No. 122020300041-7.
Compliance with ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NMRC (Protocol No. 13 from November 15, 2021) and the Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology, Tomsk NMRC (Protocol No. 213 from May 12, 2021).
For citation:	Goncharova I.A., Panfilov D.S., Sleptcov A.A., Shipulina S.A., Zarubin A.A., Babushkina N.P., Valiakhmetov N.R., Saushkin V.V., Lelik E.V., Petrakova E.A., Kozlov B.N., Nazarenko M.S. Identification of clinically significant variants of genes of cardiovascular embryonic development in sporadic ascending aortic aneurysm and "bovine aortic arch". <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-81-89

Введение

Предрасположенность к развитию спорадической аневризмы восходящей аорты формируется по принципу, отражающему формирование большинства многофакторных заболеваний и сложно наследуемых признаков, где вклад в развитие патологии вносят как генетические причины, так и целый спектр различных факторов риска.

По некоторым данным, аномалии дуги аорты, в большей степени формирование общего ствола брахиоцефальной и плечеголовной артерий или «бычья дуга» (CILCA – common origin of the innominate and left carotid artery), могут обуславливать развитие аневризмы восходящей аорты [1]. И если популяционная частота CILCA колеблется в пределах 10–26%, то у пациентов с заболеванием восходящей аорты она достигает 35% [2]. Показано семейное накопление данной патологии до 53% и высокий коэффициент наследуемости ($h^2 = 0,71$) [3]. Вместе с тем к настоящему времени попытки выявить генетические причины развития «бычьей дуги» практически не предпринимались. В одной из работ идентифицированы варианты неопределенной клинической значимости (VUS) в генах *FBN2*, *COL5A2* и *NOTCH1* в семьях с аневризмой восходящей аорты и «бычьей дугой» [3]. Поскольку данные варианты локализованы в генах наследственных аневризм аорты, они в большей степени связаны с развитием аневризмы, а не CILCA.

«Бычья дуга» является одним из вариантов развития дуги аорты и магистральных сосудов в процессе эмбриогенеза. Возможно, что генетическая основа предрасположенности к данной патологии затрагивает гены, кодирующие белки, вовлеченные в эмбриональное развитие сердечно-сосудистой системы, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, формирование цитоскелета и цилиарного аппарата.

В частности, экспериментальные исследования на модельных животных показали, что нарушение эмбрионального развития и формирование врожденных пороков сердца и сосудов связано и с функционированием первичных ресничек, которые играют ключевую роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы [4]. Первичные реснички функционируют как клеточные «антенны» для координации сигнальных путей Notch1, Hedgehog, Wnt, TGF-beta, как механосенсоры на эндотелиальных клетках и регуляторы ремоделирования внеклеточного матрикса [5, 6]. Как было показано ранее, нарушение функционирования первичных ресничек связано с нарушением процесса латерализации, развитием врожденных пороков сердца, аномалиями митрального и

аортального клапанов, а также изменением механочувствительности тканей и развитием патологических изменений при гемодинамической нагрузке [7]. При аневризме восходящей аорты, как известно, активируются сигнальные пути Notch1, Hedgehog, Wnt, TGF-beta, происходит ремоделирование внеклеточного матрикса [8, 9]. Таким образом, функционирование цилиарного аппарата связано не только с развитием врожденных пороков сердца и клапанов, но и, возможно, с формированием «бычьей дуги» и впоследствии аневризмы аорты.

Цель исследования: поиск редких клинически значимых вариантов генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы у больных со спорадической аневризмой восходящей аорты с дугой аорты нормального строения и в сочетании с «бычьей дугой».

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и Надлежащей клинической практикой (GCP), одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 13 от 15 ноября 2021 г.) и локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12 мая 2021 г.).

В исследование включены 42 пациента со спорадической формой аневризмы восходящей аорты, среди которых 11 характеризовались наличием «бычьей дуги» аорты, остальные пациенты имели дугу аорты нормального строения. Всем пациентам проведено открытое хирургическое лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2020–2023 гг. Критериями включения пациентов в исследование были: аневризма аорты с расширением восходящей части $\geq 5,0$ см без сочетанного поражения аортального клапана; дилатация аорты с расширением восходящей части $\geq 4,5$ см при выраженном наличии стеноза аортального клапана или при его недостаточности выше второй степени. Из исследования исключены пациенты с расслоением / разрывом аорты, с ложными аневризмами аорты, а также те, которым требуются повторные вмешательства на проксимальных отделах грудной аорты.

Размеры аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на томографе GE Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare, США) со следующими параметрами: 200–400 мА, 100–120 кВт. Полученные изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Advantage Workstation 4.3 (GE Healthcare, США).

Взятие венозной крови (5–10 мл) проводил сертифицированный медицинский персонал в стерильные одноразовые вакуумные пробирки с ЭДТА-K2 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Образцы крови замораживали и хранили при температуре -20°C .

Из лейкоцитов периферической крови с помощью фенол-хлороформной экстракции проводили выделение ДНК, которую растворяли в ТЕ-буфере. Качество выделенной ДНК оценивали на спектрофотометре Nanodrop 8000 (Thermo, США) и в 1% агарозном геле с 1X TAE-буфером. Количественную оценку ДНК осуществляли с помощью флуориметра Qubit 3 (Thermo, США).

ДНК-библиотеки создавали при помощи набора Clinical Exome Solution (Sophia Genetics, Швейцария), КАРА Library Amplification kit KK2620 (Roche, Германия) и магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США) по протоколу Clinical Exome Solution (Sophia Genetics, Швейцария). Анализ качества ДНК-библиотек выполняли на флуориметре Qubit 3 (Thermo, США) и системе капиллярного электрофореза Bioanalyzer 2100 (Agilent, США), согласно протоколам производителей. Секвенирование ДНК-библиотек проводили на приборе NextSeq 500 (Illumina, США) с набором NextSeq 500/550 Mid Output Kit v2, согласно протоколу производителя. Прочтения коротких фрагментов ДНК выравнивали на референсный геном (GRCh38) с помощью Illumina DRAGEN Bio-IT (Illumina, США). Аннотации генетических вариантов выполняли в программе ANNOVAR.

Классификацию идентифицированных вариантов по степени патогенности проводили согласно стандартам и рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG, the American College of Medical Genetics and Genomics) и Ассоциации молекулярной патологии (the Association for Molecular Pathology) по интерпретации вариантов последовательностей (Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants), с использованием инструментов VarSome The Human Genomics Community (включая in silico предикторы (MutPred, MVP, PrimateAI, EIGEN PC, LIST-S2, LRT, PROVEAN, SIFT)¹, InterVar² и Franklin³. Оценку влияния миссенс вариантов на патологическое изменение структуры белка проводили с помощью инструмента AlphaMissense⁴. Оценку влияния вариантов на изменение сплайсинга выполняли с помощью инструмента Spliceaillookup⁵ на основании показателя ΔScore (показатель изменения сплайсинга на основании оценки разницы между границами экзон-интрон для референсной и альтернативной последовательности транскриптов). Связывание транскрипционных факторов (ТФ) в сайтах локализации клинически значимых генетических вариантов оценивали согласно предикции базы данных JASPAR, результаты которой представлены в геномном браузере

UCSC⁶. Частоту генетических вариантов в популяциях определяли с помощью информации в базах данных RUSseq⁷ и gnomAD v. 4.1.0.⁸.

Поиск редких генетических вариантов (частота минорного аллеля $< 1\%$) проводили в экзонах и прилегающих к ним интронах 120 генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы, куда входят гены, вовлеченные в ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, формирование цитоскелета и цилиарного аппарата. Выбор генов сделан на основании данных, представленных в научной литературе [7, 10].

Валидацию клинически значимых вариантов генов *CCDC39* и *ACVR2B* выполняли двунаправленным секвенированием по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3730xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, USA). ПЦР-амплификацию проводили с использованием готовой реакционной смеси HS-Taq PCR-Color (2×) (Биолабмикс, Россия) с праймерами, указанными в таблице 1.

Таблица 1. Гены и праймеры, использованные для секвенирования по Сэнгеру

Table 1. Genes and primers used for Sanger sequencing

Ген	Локализация варианта	Последовательность праймеров
<i>CCDC39</i>	Инtron 5	F: 5'- TGGATATAGAGTCAGCTTTCA -3' R: 5'- GCACTGACTCTGCAATTAG -3'
<i>ACVR2B</i>	Экзон 9	F: 5'- CTGCTGAATTGCTCTGTC -3' R: 5'- GCCAATCTCTTCTCAAAG -3'

Праймеры подобраны с помощью инструментов Primer Quest Tool⁹ в соответствии с последовательностью референсного генома GRCh38. Для очистки продуктов ПЦР использовали термолабильную экзонуклеазу Exo I (Thermo Scientific, США) и щелочную фосфатазу креветок (Thermo Scientific, США). Последующую реакцию секвенирования ДНК проводили с использованием набора BigDye Sequencing Kit v3.1 (Thermo Scientific, США), 5-кратного буфера для секвенирования, прямого или обратного праймера, продукта ПЦР. Продукты реакции секвенирования очищали с помощью набора D-Pure Reagent Kit (Nijmegen, Нидерланды). Визуализацию и анализ результатов секвенирования ДНК проводили в программном обеспечении UGENE (v42.0, Unipro, Россия)¹⁰.

Количественные показатели пациентов представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$. Категориальные показатели описаны частотами встречаемости, n (%). Оценку значимости различий категориальных признаков в двух независимых группах проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона, при оценке количественных показателей использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотезы о различиях показателей в двух независимых группах составлял 0,05.

¹ VarSome The Human Genomics Community: <https://varsome.com/> (02.04.2025).

² InterVar: <https://wintervar.wglab.org> (02.04.2025).

³ Franklin: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home> (02.04.2025).

⁴ AlphaMissense: <https://alphamissense.hegelab.org/> (25.03.2025).

⁵ Spliceaillookup: <https://spliceaillookup.broadinstitute.org/> (05.04.2025).

⁶ UCSC: <https://genome.ucsc.edu/> (20.03.2025).

⁷ RUSseq: <https://ruseq.ru/> (20.03.2025).

⁸ gnomAD v. 4.1.0.: <https://gnomad.broadinstitute.org/news/2024-04-gnomad-v4-1/> (20.03.2025).

⁹ Primer Quest Tool: <https://eu.idtdna.com/pages/tools/primerquest> (10.11.2024).

¹⁰ Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M.; UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. Bioinformatics. 2012;28(8):1166-7. DOI: [10.1093/bioinformatics/bts091](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts091).

Результаты

Среди 42 пациентов с аневризмой восходящего отдела, включенных в исследование, было 28 мужчин (средний возраст – $55,7 \pm 11,6$ года) и 14 женщин (средний возраст – $57,7 \pm 11,6$ года). Одиннадцать пациентов характеризовались наличием CILCA. Группы пациентов без аномалий дуги аорты и с «бычьей дугой» были сопоставимы по основным клиническим показателям (табл. 2).

В 120 генах эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы у 42 пациентов с аневризмой восходящего отдела выявлено 6346 генетических вариантов, включающих короткие инсерции / делеции, синонимичные / несинонимичные однонуклеотидные замены и варианты, приводящие к образованию стоп-кодона или нарушающие сайт сплайсинга. В анализ вошли миссенс-замены, влияющие на аминокислотную последовательность белка, варианты, приводящие к образованию стоп-кодона или нарушающие сайт сплайсинга, распространенные в популяциях с частотой менее 1% (по данным gnomAD v. 4.1.0 и RUSseq), или частота минорного аллеля которых неизвестна. Дополнительным критерием выбора вариантов явилась глубина прочтения, которая составила не менее 30 прочтений на образец.

Таблица 2. Клиническое описание пациентов, включенных в исследование

Table 2. Clinical description of patients included in the study

Характеристики	Вся группа, $n = 42$	Без аномалий дуги, $n = 31$	С «бычьей дугой», $n = 11$	p
Возраст, лет	$55,6 \pm 11,5$	$57,4 \pm 11,1$	$52,1 \pm 12,4$	0,22
Диаметр восходящей аорты	$52,2 \pm 7,3$	$52,9 \pm 8,3$	$50,4 \pm 3,2$	0,52
Диаметр корня аорты	$44,1 \pm 9,0$	$43,6 \pm 9,0$	$45,6 \pm 9,4$	0,32
Диаметр проксимальной части дуги аорты	$39,2 \pm 4,4$	$39,5 \pm 3,8$	$38,5 \pm 5,9$	0,77
Двустворчатый аортальный клапан, n (%)	25 (59,5)	20 (64,5)	5 (45,4)	0,27
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (64,3)	20 (64,5)	7 (63,6)	0,96
Гиперлипидемия, n (%)	10 (23,8)	8 (25,8)	2 (18,1)	0,61
Ожирение (ИМТ > 30), n (%)	18 (42,8)	12 (38,7)	6 (54,5)	0,36
СД2 или нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	3 (7,1)	2 (6,4)	1 (9,1)	0,77
Стенокардия, ИБС или инфаркт миокарда, n (%)	14 (33,3)	11 (35,5)	3 (27,3)	0,62

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; СД2 – сахарный диабет второго типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

нако большая часть индивидуальных *in silico* предикторов (MutPred, MVP, PrimateAI, EIGEN PC, LIST-S2, LRT, PROVEAN, SIFT) свидетельствует в пользу его умерен-

После установления вышеописанных критериев остался 121 вариант. Данные варианты были классифицированы по степени патогенности, в результате чего идентифицированы следующие варианты: патогенный в гене *CCDC39* (с.610-2A>G); неоднозначно классифицированный в гене *ACVR2B* (с.1151T>C:p.Ile384Thr) (вероятно доброкачественный – VarSome; вариант неясного клинического значения (VUS) – Franklin); вероятно патогенный – InterVar; табл. 3); 67 VUS; 52 вероятно доброкачественных или доброкачественных.

Патогенный вариант гена *CCDC39* – с.610-2A>G, выявленный в гетерозиготном состоянии у пациента с аневризмой восходящей аорты и CILCA, представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к потере акцепторного сайта сплайсинга (Δ Score = 0,97; см. табл. 3, рис. 1). Он локализован в сайте связывания ТФ MEIS3 и PKNOX1.

Вариант с.1151T>C гена *ACVR2B*, выявленный в гетерозиготном состоянии у пациента с дилатацией без аномалии строения дуги аорты, является миссенс-вариантом, приводящим к замене аминокислот p.Ile384Thr (см. табл. 3, рис. 1). Согласно классификации ACMG-AMP, он имеет неоднозначный статус (LB, VUS, LP). Од-

ной патогенности. Инструмент AlphaMissense, предсказывающий влияние миссенс-мутаций на синтез структурно измененного, связанного с патологическими состояниями

Таблица 3. Клинически значимые генетические варианты, выявленные у пациентов с аневризмой восходящей аорты

Table 3. Clinically significant genetic variants identified in patients with ascending aortic aneurysm

Клинические и генетические характеристики	Пациент № 14	Пациент № 17
Клинический диагноз	Супракоронарная аневризма, «бычья дуга»	Дилатация аорты
Пол	ж	м
Возраст	51	68
Диаметр аорты, мм, по МСКТ ¹	44,6/52,7/36	40/42/44
АоК	БАК	ТрАК
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ / СД2 / ГПЛ / ожирение)	нет/нет/нд/нет	да/нет/нд/нет
Ген, координаты (GRCh38) (Ref/Alt), замена нуклеотидов: аминокислот	CCDC39, chr3:180659582 (T/C), с.610-2A>G: нет	ACVR2B, chr3:38482274 (T/C), с.1151T>C: p.Ile384Thr
Идентификационный номер варианта (частота минорного аллеля ²); Патогенность ³	rs756235547 (1,4x10 ⁻⁴ / 1,1x10 ⁻⁴); P/P/нд, 32	rs1249314121 (1,9x10 ⁻⁵ / 5x10 ⁻⁴); LB/VUS/LP, 28,7

Примечание: м – мужчина; ж – женщина; АоК – строение аортального клапана; БАК – двустворчатый аортальный клапан; ТрАК – трехстворчатый аортальный клапан; нд – нет данных; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет второго типа; ГПЛ – гиперлипидемия; P – патогенный генетический вариант; Ref – референсный аллель; Alt – альтернативный аллель; LP – вероятно патогенный генетический вариант; VUS – вариант с неопределенным клиническим значением; LB – вероятно доброкачественный генетический вариант; 1 – диаметры аорты в областях синотубулярного соединения / средней части восходящей аорты / проксимальной дуги аорты по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ); 2 – частота минорного аллеля по gnomAD (Eur) / Ruseq; 3 – оценка патогенности по шкалам предикции патогенности Varsome / Franklin / InterVar, CADD (Phred).

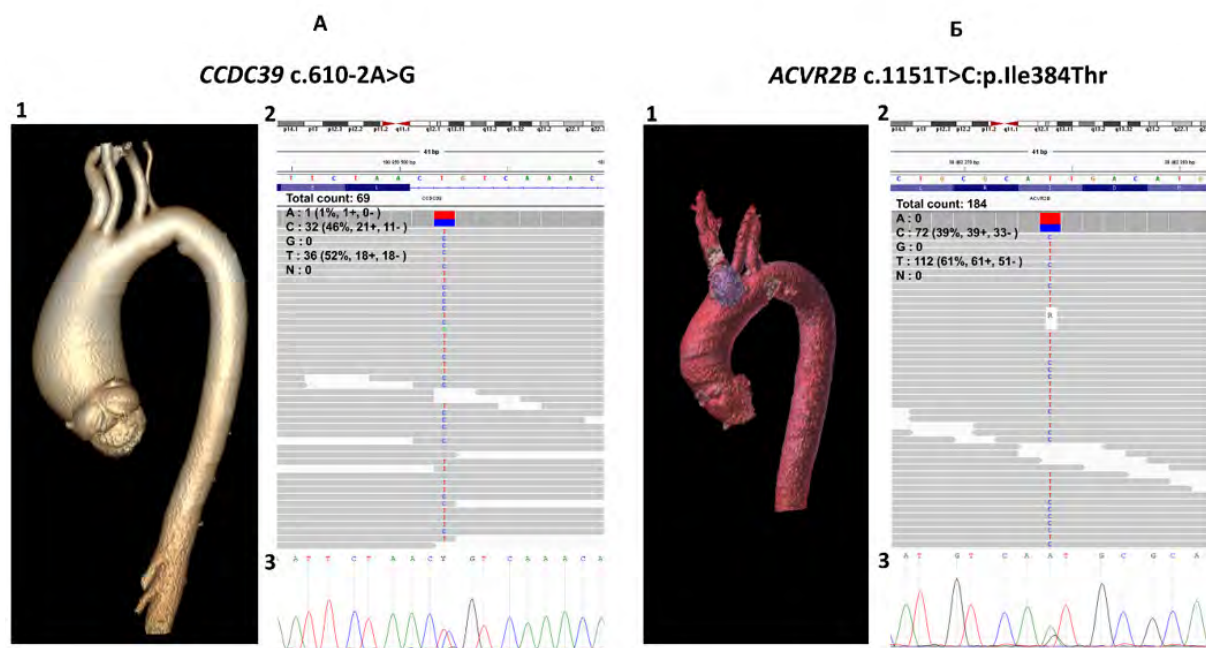


Рис. 1. Выявленные генетические варианты у пациентов с аневризмой восходящего отдела. (А): 1 – МСКТ грудной аорты у пациента № 14, 2 – результаты молекулярно-генетического тестирования методом секвенирования клинического экзема, 3 – валидация секвенирования по Сэнгеру варианта chr3:180659582 (T/C), с.610-2A>G в гене *CCDC39*. (Б): – МСКТ грудной аорты у пациента № 17, 2 – результаты молекулярно-генетического тестирования методом секвенирования клинического экзема, 3 – валидация секвенирования по Сэнгеру варианта chr3:38482274 (T/C), с.1151T>C:p.Ile384Thr гена *ACVR2B*

Fig. 1. Identified genetic variants in patients with ascending aorta aneurysm. (A): 1 – thoracic aorta MSCT in patient №14, 2 – results of molecular genetic testing by clinical exome sequencing, 3 – Sanger sequencing validation of the chr3:180659582 (T/C) c.610-2A>G variant in the *CCDC39* gene. (B): – thoracic aorta MSCT in patient №17, 2 – results of molecular genetic testing by clinical exome sequencing, 3 – Sanger sequencing validation of the chr3:38482274 (T/C) c.1151T>C:p.Ile384Thr variant in the *ACVR2B* gene

белка, также относит данный вариант к классу вероятно патогенных (балл патогенности 0,966).

Как было отмечено выше, у больных с аневризмой восходящей аорты выявлено 67 VUS в 38 генах, из них 57 вариантов (36 генов) при нормальном строении дуги аорты и 13 вариантов (12 генов) при наличии «бычьей дуги». Часть вариантов или генов перекрывается между группами. Так, три VUS генов *HYDIN* (с.12076G>A), *HOXA3* (с.1127G>A) и *COQ9* (с.826C>T) являются общими для обеих групп больных. У пациентов с дугой аорты различного строения выявлены разные генетические варианты одних и тех же генов *MEGF8*, *MKS1*, *GALNT11*, *DNAH9*, *DNAH5*, *KMT2D*, *CCDC40*. А VUS в генах *ANKS6* (с.2564T>C:p.Phe855Ser (rs200644058)) и *FBN1* (с.7841C>T:p.Ala2614Val) обнаружены только у больных с «бычьей дугой».

Несмотря на то, что с.2564T>C гена *ANKS6* классифицирована как VUS (InterVar) или вероятно доброкачественный (Varsom/Franklin) вариант, данная замена имеет показатель CADD (Phred = 28,3), что относит ее к числу высокопатогенных вариантов. Инструмент AlphaMissense присваивает данному варианту балл патогенности 0,972 и относит его к вероятно патогенным. Данный вариант локализован в последовательности цис-регуляторного элемента EN38E2711785 и сайте связывания ТФ EIF5. VUS в гене фибриллина *FBN1* (с.7841C>T:p.Ala2614Val) ранее описан в данной группе больных при анализе клинически значимых генетических вариантов в генах наследственных аневризм восходящей аорты [11].

Среди 38 генов, в последовательности которых обнаружены VUS в обеих группах больных, белковые продукты 17 (44,7%) вовлечены в функционирование ресничек и микротрубочек, а белки, кодируемые генами *MKS1*,

CCDC40, *DNAAF1*, *ANKS6*, *CCDC39*, *DNAH5*, *DNAAF3*, отвечают в том числе и за развитие сердечно-сосудистой системы. При сочетании аневризмы восходящей аорты и «бычьей дуги» количество генов с клинически значимыми генетическими вариантами, связанных с функционированием ресничек и микротрубочек, достигает 50% (*ANKS6*, *DNAH5*, *MKS1*, *HYDIN*, *DNAH9*, *CCDC40*, *CCDC39* из 12 генов, в которых выявлены генетические варианты).

Обсуждение

В настоящем исследовании был проведен поиск клинически значимых генетических вариантов в генах эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы, белковые продукты которых вовлечены в ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, формирование цитоскелета и цилиарного аппарата у больных с аневризмой восходящей аорты с наличием / отсутствием «бычьей дуги».

Белок, кодируемый геном *CCDC39*, необходим для сборки динеинового регуляторного комплекса и важен для обеспечения подвижности ресничек эпителия. Ген *CCDC39* входит в панель для диагностики цилиарной дискинезии – наследственного заболевания, характеризующегося рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, снижением фертильности у мужчин и зачастую зеркальным расположением внутренних органов (гетеротаксия) [12]. Патогенные варианты в этом гене связаны с развитием цилиарной дискинезии, гетеротаксии и врожденных пороков сердца [13].

В данном исследовании в гетерозиготном состоянии выявлен патогенный вариант с.610-2A>G гена *CCDC39*, приводящий к потере акцепторного сайта сплайсинга

(Δ Score = 0,97). Размер эффекта генетических вариантов сплайсинга тесно связан с их баллами Δ Score, которые варьируют от 0 до 1. И чем выше балл прогнозирования модели, тем выше патогенный потенциал варианта изменения сплайсинга. Выявленный вариант также является сайтом связывания ТФ MEIS3 и PKNOX1, принимающих участие в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы [14, 15].

Вариант с.610-2A>G гена *CCDC39* ранее был обнаружен у пациентов с цилиарной дискинезией и дефектами жгутика сперматозоидов [16]. У больного с аневризмой восходящей аорты и «бычьей дугой» этот вариант выявлен впервые. В анамнезе пациента нет гетеротаксии и врожденных пороков сердца, не сообщается и о других патологиях, развивающихся при наличии клинически значимых вариантов в гене *CCDC39*. Это может быть обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, вариант с.610-2A>G гена *CCDC39* может быть связан с развитием «бычьей дуги» аорты, чего не было показано ранее. С другой стороны, выявленный патогенный вариант у данного пациента может характеризоваться неполной пенетрантностью – состоянием, когда одна и та же мутация вызывает развитие различных фенотипов, от отсутствия клинического проявления до тяжелого заболевания у носителей. Кроме этого, вариант с.610-2A>G гена *CCDC39* может не быть «причинным» для развития «бычьей дуги», а может являться модификатором для другого генетического варианта, может изменять его пенетрантность и влиять на риск развития, манифестацию или тяжесть развития заболевания. В связи с этим на данном этапе можно лишь предполагать, что вариант с.610-2A>G гена *CCDC39* связан с развитием «бычьей дуги». Для подтверждения этого факта необходимо проведение экспериментальных функциональных исследований, а также поиск клинически значимых вариантов в других группах генов.

У больных с аневризмой аорты и «бычьей дугой» выявлено 13 VUS. Несмотря на то, что VUS не включаются в заключение о результатах генетического тестирования, с появлением результатов исследований функциональной значимости данные варианты могут переходить из одной категории патогенности в другую, становиться вероятно патогенными или патогенными, что требует периодической переоценки. Из выявленных у пациентов с «бычьей дугой» VUS наибольший интерес представляют миссенс-замены с.2564T>C:p.Phe855Ser гена *ANKS6* и с.7841C>T:p.Ala2614Val гена *FBN1*.

Ген *ANKS6* кодирует белок, образующий первичные реснички. Клинически значимые варианты данного гена в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии могут приводить к полиорганным порокам развития, нарушениям лево-правой асимметрии, поликистозу почек и врожденным порокам сердца, то есть патологиям, объединяемым в диагноз цилиопатий, связанных с нефронофтизом [17]. Выявленный в настоящем исследовании VUS с.2564T>C:p.Phe855Ser гена *ANKS6* ранее был описан при поликистозе почек в сочетании с вариантами генов *PKD2* и *PKHD1* [18]. Ген *PKD2* включен в панель генов, проанализированных в данной работе, однако в его последовательности у больных с аневризмой восходящей аорты не было выявлено клинически значимых вариантов. Вместе с тем поликистоз почек и нефронофтиз, являющиеся причиной хронической почечной недостаточности, могут сочетаться с недостаточностью

клапанов сердца, митральным и аортальным стенозом и аневризмой аорты [19]. У пациента с выявленным в данном исследовании вариантом с.2564T>C:p.Phe855Ser гена *ANKS6* наблюдается сочетание аневризмы восходящей аорты, патологии дуги аорты, стеноза аортального клапана и хронической болезни почек. Данный генетический вариант имеет высокие показатели патогенности по классификаторам CADD (Phred = 28,3) и AlphaMissense (0,972), что говорит о его высоко вероятном вкладе в развитие патологии. Кроме этого, данный вариант локализован в последовательности цис-регуляторного элемента EN38E2711785, влияющего на транскрипционную активность генов, расположенных на одной с ним хромосоме, и сайте связывания ТФ EIF5, важность которого для функционирования клеток сердечно-сосудистой системы и почек была показана в экспериментальных исследованиях [20].

При сочетании аневризмы восходящей аорты и «бычьей дуги» среди выявленных клинически значимых генетических вариантов 50% относятся к генам, белковые продукты которых влияют на функционирование первичных ресничек и микротрубочек. Экспериментальные исследования показали, что нормальное функционирование первичных ресничек играет решающую роль в развитии сосудов и поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Нарушение подвижности или потеря эндотелиальных ресничек в эмбриогенезе ведет к нарушению сигнализации TGF- β , артериовенозной мальформации и формированию врожденных пороков сердца и сосудов [4].

Вариант с.7841C>T гена *FBN1* имеет меньшие показатели патогенности CADD (Phred = 23,6) и AlphaMissense (0,112); он является миссенс-вариантом (p.Ala2614Val). У пациентов с аневризмой восходящей аорты и «бычьей дугой» ранее было показано наличие VUS в генах, связанных с наследственной аневризмой восходящей аорты *FBN2*, *NOTCH1* и *COL5A2* [3], возможно, что варианты с неопределенной клинической значимостью в данной категории генов влияют на развитие спорадической аневризмы в сочетании с «бычьей дугой».

Миссенс-вариант с.1151T>C (p.Ile384Thr) гена *ACVR2B*, выявленный в гетерозиготном состоянии у пациента с дилатацией аорты без аномалии строения дуги, ранее не был описан в литературе. Вместе с тем данный вариант находится в одном цитоплазматическом топологическом белковом домене с вероятно патогенным миссенс-вариантом p.Arg383Cys (rs1559655653), связанным с нарушением латеральности [21]. Белок, кодируемый геном *ACVR2B*, является рецептором активина A типа IIB – фактора роста и дифференцировки клеток, принадлежащего к суперсемейству сигнальных белков TGF-бета.

Заключение

Таким образом, редкие клинически значимые варианты генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы могут быть связаны с развитием спорадической формы аневризмы восходящей аорты, где в сочетании с «бычьей дугой» аорты играют роль гены, регулирующие функционирование ресничек и микротрубочек *CCDC39* и *ANKS6*. Патогенный вариант с.610-2A>G гена *CCDC39* локализован в сайте сплайсинга, а VUS с.2564T>C в гене *ANKS6* представляет собой миссенс-замену (p.Phe855Ser). Клинически значимые варианты, выявленные у больных с аневризмой восходящей аорты

и «бычьей дугой», локализованы в сайтах связывания TF MEIS3, PKNOX1 и EIF5, необходимых для развития и функционирования сердечно-сосудистой системы. Поскольку нарушение нормального функционирования первичных ресничек является фактором развития различных врожденных аномалий, в том числе сердечно-сосудистой системы, вероятно, что определенный «груз» мутаций в генах цилиопатий может вносить вклад с формирование фенотипа аневризмы восходящей аорты, особенно в сочетании с аномалиями ее дуги.

У пациента с аневризмой восходящей аорты и дугой

Литература / References

1. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J. et al. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease. *J. Card. Surg.* 2021;36:2348–2354. <https://doi.org/10.1111/jocs.15563>
2. Moorehead P.A., Kim A.H., Miller C.P., Kashyap T.V., Kendrick D.E., Kashyap V.S. Prevalence of bovine aortic arch configuration in adult patients with and without thoracic aortic pathology. *Ann. Vasc. Surg.* 2016;30:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.05.008>
3. Shang M., Vinholo T.F., Buntin J., Zafar M.A., Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. Bovine aortic arch: A result of chance or mandate of inheritance? *Am. J. Cardiol.* 2022;172:115–120. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.02.030>
4. Gabriel G.C., Young C.B., Lo C.W. Role of cilia in the pathogenesis of congenital heart disease. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2021;110:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.04.017>
5. Toomer K.A., Fulmer D., Guo L., Drohan A., Peterson N., Swanson P. et al. A role for primary cilia in aortic valve development and disease. *Dev. Dyn.* 2017;246(8):625–634. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24524>
6. Collins I., Wann A.K.T. Regulation of the extracellular matrix by ciliary machinery. *Cells.* 2020;9(2):278. <https://doi.org/10.3390/cells9020278>
7. Wells J.R., Padua M.B., Ware S.M. The genetic landscape of cardiovascular left-right patterning defects. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2022;75:101937. <https://doi.org/10.1016/j.cde.2022.101937>
8. Kostina A., Bjork H., Ignatieva E., Irtyuga O., Uspensky V., Semenova D. et al. Notch, BMP and WNT/β-catenin network is impaired in endothelial cells of the patients with thoracic aortic aneurysm. *Atheroscler. Suppl.* 2018;35:e6–e13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.002>
9. Tingting T., Wenjing F., Qian Z., Hengquan W., Simin Z., Zhisheng J., Shunlin Q. The TGF-β pathway plays a key role in aortic aneurysms. *Clin. Chim. Acta.* 2020;501:222–228. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.042>
10. Karakaya C., Goktas S., Celik M., Kowalski W.J., Keller B.B., Pekkan K. Asymmetry in mechanosensitive gene expression during aortic arch morphogenesis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):16948. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-3127-7>
11. Goncharova I.A., Shipulina S.A., Sleptsov A.A., Zarubin A.A., Valiakhmetov N.R., Panfilov D.S. et al. Identification of variants of uncertain significance in the genes associated with thoracic aortic disease in russian patients with nonsyndromic sporadic subtypes of the disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(15):8315. <https://doi.org/10.3390/ijms25158315>

Информация о вкладе авторов

Гончарова И.А. – проработка научной литературы для формирования панели генов, в которых проведен анализ генетических вариантов, подбор праймеров для секвенирования по Сэнгеру, написание статьи; Панфилов Д.С. – хирургическая реконструкция восходящей аорты, редактирование текста статьи; Слепцов А.А. – создание, анализ, секвенирование ДНК-библиотек; Шипулина С.А. – сбор биологического материала, создание, анализ, секвенирование ДНК-библиотек; Зарубин А.А. – биоинформатическая обработка результатов секвенирования клинического экзоста; Бабушкина Н.П. – секвенирование и интерпретация результатов секвенирования по Сэнгеру; Валиахметов Н.Р. – сбор биологического материала, секвенирование по Сэнгеру, оформление графического материала; Саушкин В.В. – магнитная компьютерная томография аорты; Лелик Е.В. – формирование группы и клиническое описание больных, включенных в исследование; Петракова Е.А. – формирование и клиническое описание группы больных с аневризмой восходящей аорты и «бычьей» дуги аорты; Козлов Б.Н. – редактирование текста статьи; Назаренко М.С. – концепция исследования, разработка алгоритма написания статьи, написание статьи.

нормального строения выявлен вероятно патогенный вариант с.1151T>C в гене ACVR2B, кодирующем член суперсемейства сигнальных белков TGF-бета.

Все идентифицированные в данной работе варианты генов эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы при спорадической аневризме восходящей аорты с дугой аорты различного строения выявлены впервые. Для подтверждения связи данных вариантов с патологией требуется проведение дополнительных функциональных исследований.

12. Desportes K.A., Zariwala M.A., Davis S.D., Ferkol T.W. Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells.* 2024;13(11):974. <https://doi.org/10.3390/cells13110974>
13. Bolkier Y., Barel O., Marek-Yagel D., Atlas-Varon D., Kagan M., Vardi A. et al. Whole-exome sequencing reveals a monogenic cause in 56% of individuals with laterality disorders and associated congenital heart defects. *J. Med. Genet.* 2022;59(7):691–696. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107775>
14. Sun C., Liu H., Si K., Wu Y., Zhao K., Xu R. et al. Meis2 represses the osteoblastic transdifferentiation of aortic valve interstitial cells through the Notch1/Twist1 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;509(2):455–461. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.040>
15. Ness S. VAT/GST harmonisation challenges for digital assets such as bitcoin and NFTs in the EU following Case C-264/14 (Skatteverket v David Hedqvist). *Int. Cybersecur. Law Rev.* 2024;5(3):459–490. <https://doi.org/10.1365/s43439-024-00124-2>
16. Cannarella R., Maniscalchi E.T., Condorelli R.A., Scalia M., Guerri G., La Vignera S. et al. Ultrastructural sperm flagellum defects in a patient with CCDC39 compound heterozygous mutations and primary ciliary dyskinesia/situs viscerum inversus. *Front. Genet.* 2020;11:974. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00974>
17. Czarnecki P.G., Gabriel G.C., Manning D.K., Sergeev M., Lemke K., Klena N.T. et al. ANKS6 is the critical activator of NEK8 kinase in embryonic situs determination and organ patterning. *Nat. Commun.* 2015;6:6023. <https://doi.org/10.1038/ncomms7023>
18. Eisenberger T., Decker C., Hiersche M., Hamann R.C., Decker E., Neuber S. et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116680>
19. Taskiran E.Z., Korkmaz E., Gucer S., Kosukcu C., Kaymaz F., Koyunlar C. et al. Mutations in ANKS6 cause a nephronophthisis-like phenotype with ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(8):1653–1661. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060646>
20. Huang Y., Chen L., Feng Z., Chen W., Yan S., Yang R. et al. EPC-derived exosomal miR-1246 and miR-1290 regulate phenotypic changes of fibroblasts to endothelial cells to exert protective effects on myocardial infarction by targeting ELF5 and SP1. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021;9:647763. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.647763>
21. Li A.H., Hanchard N.A., Azamian M., D'Alessandro L.C.A., Coban-Akdemir Z., Lopez K.N. et al. Genetic architecture of laterality defects revealed by whole exome sequencing. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019;27(4):563–573. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0307-z>

Information on author contributions

Goncharova I.A. – study of scientific literature to form a gene panel in which genetic variants were analyzed, design of primers for Sanger sequencing, writing the article; Panfilov D.S. – surgical reconstruction of the ascending aorta, article editing; Sleptsov A.A. – preparation, analysis, sequencing of DNA libraries; Shipulina S.A. – collection of biological material, preparation, analysis, sequencing of DNA libraries; Zarubin A.A. – bioinformatics processing of clinical exome sequencing results; Babushkina N.P. – sequencing and interpretation of Sanger sequencing results; Valiakhmetov N.R. – collection of biological material, Sanger sequencing, design of illustrative material; Saushkin V.V. – magnetic computed tomography of the aorta; Lelik E.V. – formation of the group and clinical description of patients included in the study; Petrakova E.A. – formation and clinical description of a group of patients with an aneurysm of the ascending aorta and “bovine” aortic arch; Kozlov B.N. – editing the text of the article; Nazarenko M.S. – study concept, development of the algorithm for writing the article, writing the article.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Гончарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9527-7015>.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Слепцов Алексей Анатольевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alexei.sleptcov@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3226-1750>.

Шипулина Софья Александровна, ассистент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: belyaeva.sa@ssmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0037-2205>.

Зарубин Алексей Андреевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6568-6339>.

Бабушкина Надежда Петровна, канд. мед. наук, ученый секретарь; старший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6133-8986>.

Валиахметов Наиль Раушанович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nail.valiakmetov@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7969-7020>.

Лелик Евгения Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: eva00@list.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7553-001X>.

Петракова Елизавета Анатольевна, аспирант, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: lizaveta_petrakova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5912-8752>.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, ведущий научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>.

Information about the authors

Irina A. Goncharova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9527-7015>.

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Sleptsov A. Aleksei, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: alexei.sleptcov@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3226-1750>.

Sofia A. Shipulina, Assistant Professor, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: belyaeva.sa@ssmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0037-2205>.

Alexey A. Zarubin, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6568-6339>.

Nadezhda P. Babushkina, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6133-8986>.

Nail R. Valiakmetov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nail.valiakmetov@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7969-7020>.

Eugenia V. Lelik, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: eva00@list.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7553-001X>.

Elizaveta A. Petrakova, Graduate Student, Senior Research Scientist, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: lizaveta_petrakova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5912-8752>.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Maria A. Nazarenko, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Head of Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>.

Поступила 16.04.2025;
рецензия получена 09.09.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Received 16.04.2025;
review received 09.09.2025;
accepted for publication 01.10.2025.

Полнотранскриптомный анализ событий альтернативного сплайсинга РНК при выраженной и умеренной формах задержки роста плода

Трифонов Е.А.¹, Гавриленко М.М.¹, Бабовская А.А.¹, Ижойкина Е.В.²,
Зарубин А.А.¹, Сваровская М.Г.¹, Степанов В.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ), 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

² Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко, 634063, Российская Федерация, Томск, ул. И. Черных, 96/1

Аннотация

Обоснование. Задержка роста плода (ЗРП) остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости, а также серьезным фактором риска неблагоприятных исходов для здоровья ребенка в долгосрочной перспективе, включая повышенную вероятность неврологических, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на высокий интерес к этой проблеме, молекулярные механизмы, лежащие в основе ЗРП, изучены недостаточно. Особенно мало данных о роли посттранскрипционной регуляции, в частности альтернативного сплайсинга (АС), в развитии этого заболевания, хотя именно этот процесс детерминирует разнообразие изоформ РНК и широту диапазона функциональных свойств клеток, определяя способности адаптироваться к патологическим воздействиям и степень подверженности к заболеваниям, включая акушерские патологии.

Цель исследования: характеристика профилей АС децидуальных клеток (ДК) плаценты, определяющих тяжесть течения ЗРП.

Материал и методы. Исследование выполнено на образцах плацентарной ткани пациенток с умеренной и выраженной формами ЗРП. Осуществлен полнотранскриптомный анализ ДК плаценты, которые были получены с использованием технологии лазерной микродиссекции препаратов тонких окрашенных срезов. Полнотранскриптомное секвенирование рибонуклеиновой кислоты (РНК) выполнено с использованием SMARTer Stranded Total RNA-Seq kit v2 («Takara BIO»). Анализ событий АС проведен с помощью пакета «MAJIQ» в операционной системе Linux. Для оценки вероятности дифференциальных событий применялись стандартные параметры MAJIQ, включая порог значимости $p < 0,05$ и минимальное изменение индекса сплайсинга $|\Delta PSI| > 0,20$ между группами, что соответствует рекомендациям разработчиков алгоритма для выявления биологически значимых событий.

Результаты. В изученных выборках было обнаружено 13 688 событий АС в 4 002 генах, экспрессирующихся в ДК. Более 52% событий являются идентичными для обеих групп. Как среди аннотированных, так и *de novo* событий при выраженной форме ЗРП выявлено статистически значимое снижение частоты альтернативного первого экзона ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$; $\chi^2 = 6,15$; $p = 0,014$ соответственно). Альтернативно сплайсированные гены, специфичные для выраженной ЗРП, вовлечены в следующие биологические процессы: каталитическая активность, действующая на нуклеиновые кислоты (pFDR = 0,020); регуляция активности ГТФаз (pFDR = 0,021); регуляция активности нуклеозидтрифосфатазы (pFDR = 0,021) и активность пептидной N-ацетилтрансферазы (pFDR = 0,028). При сравнении групп с умеренной и выраженной ЗРП идентифицированы 84 дифференциально сплайсированных гена ($0,200 < \Delta PSI < 0,648$; $p < 0,05$), статистически значимо ассоциированных с такими биологическими и сигнальными путями, как различные виды репарации ДНК, сигнальный путь лиганд-управляемых ионных каналов, везикулярный транспорт к плазматической мембране, регуляция метаболизма мРНК, организация пероксисом, организация лизосом, морфогенез, сигнальный путь SMAD, метаболизм серы и АТФ-зависимое ремоделирование хроматина.

Заключение. Полученные данные указывают на существование определенного набора молекулярных изменений на уровне АС, характерных для ЗРП независимо от степени ее тяжести. Паттерны АС, специфичные для выраженной ЗРП, ассоциированы с нарушением базовых регуляторных систем клетки. Результаты функциональной аннотации дифференциально сплайсированных генов свидетельствуют о влиянии АС на посттранскрипционный контроль, клеточную архитектуру и межклеточные сигнальные взаимодействия при выраженной ЗРП.

Ключевые слова:

задержка роста плода; децидуальные клетки; плацента; альтернативный сплайсинг; РНК; транскриптом.

Ресурсное обеспечение:	все эксперименты были проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск).
Финансирование:	исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.
Соответствие принципам этики:	исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 13 от 15.11.2021 г.).
Для цитирования:	Трифонова Е.А., Гавриленко М.М., Бабовская А.А., Ижойкина Е.В., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Степанов В.А. Полнотранскриптомный анализ событий альтернативного сплайсинга РНК при выраженной и умеренной формах задержки роста плода. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):90–100. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-90-100

Whole transcriptome analysis of alternative ribonucleic acid splicing events in severe and moderate forms of fetal growth retardation

Trifonova E.A.¹, Gavrilenko M.M.¹, Babovskaya A.A.¹, Izhoikina E.V.², Zarubin A.A.¹, Swarovskaja M.G.¹, Stepanov V.A.¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 10 Ushayka River Embankment, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko, 96/1 I. Chernykh Street, Tomsk, 634063, Russian Federation

Abstract

Background. Fetal growth retardation (FGR) remains one of the leading causes of perinatal morbidity and a major risk factor for long-term adverse health outcomes in children, including an increased likelihood of neurological, metabolic, and cardiovascular disorders. Despite extensive research interest, the molecular mechanisms underlying FGR are still insufficiently understood. In particular, little is known about the role of post-transcriptional regulation in the development of this condition. Alternative splicing is of special interest. It determines transcriptome diversity and expands the functional capacities of cells. Through this mechanism, cells gain the ability to adapt to pathological stimuli. At the same time, it influences their susceptibility to disease, including obstetric complications.

Aim: To characterize alternative splicing profiles in placental decidual cells (DCs) that determine the severity of fetal growth retardation. **Material and Methods.** The study was conducted on placental tissue samples from patients with moderate and severe forms of FGR. Whole-transcriptome analysis was performed on decidual cells isolated by laser microdissection from stained thin tissue sections. Whole-genome ribonucleic acid (RNA) sequencing was performed using the SMARTer Stranded Total RNA-Seq kit v2 (Takara BIO). Alternative splicing events were analyzed with the MAJIQ package under a Linux operating system.

Results. In the analyzed samples, 13,688 alternative splicing (AS) events were detected across 4,002 genes expressed in decidual cells. More than 52% of these events were identical between both groups. In severe FGR, both annotated and de novo events demonstrated a statistically significant decrease in the frequency of the alternative first exon ($\chi^2 = 8.48$, $p = 0.004$; $\chi^2 = 6.15$, $p = 0.014$, respectively). The alternatively spliced genes specific to severe FGR were involved in the following biological processes: catalytic activity acting on nucleic acids (pFDR = 0.020), regulation of GTPase activity (pFDR = 0.021), regulation of nucleoside triphosphatase activity (pFDR = 0.021), and peptide N-acetyltransferase activity (pFDR = 0.028). Comparison of the moderate and severe FGR groups identified 84 differentially spliced genes ($0.200 < \Delta\text{PSI} < 0.648$; $p < 0.05$). These genes were significantly associated with biological and signaling pathways including multiple types of DNA repair, the ligand-gated ion channel pathway, vesicular transport to the plasma membrane, regulation of mRNA metabolism, peroxisome organization, lysosome organization, morphogenesis, the SMAD signaling pathway, sulfur metabolism, and ATP-dependent chromatin remodeling.

Conclusion. The data indicate a specific set of AS-related molecular changes characteristic of FGR, regardless of its severity. AS patterns unique to severe FGR are associated with disruptions of fundamental cellular regulatory systems. Functional annotation of differentially spliced genes suggests that AS affects post-transcriptional control, cellular architecture, and intercellular signaling interactions in severe FGR.

Keywords:	fetal growth retardation; decidual cells; placenta; alternative splicing; RNA; transcriptome.
Resource support:	all experiments were carried out at the Shared Core Facilities for Research Equipment and Experimental Biological Material "Medical Genomics" (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRCM, Tomsk).
Funding:	the study was supported by the State Assignment under project No. 122020200083-8.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in compliance with all ethical norms and standards outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 13 dated November 15, 2021).
For citation:	Trifonova E.A., Gavrilenko M.M., Babovskaya A.A., Izhoikina E.V., Zarubin A.A., Swarovskaja M.G., Stepanov V.A. Whole transcriptome analysis of alternative ribonucleic acid splicing events in severe and moderate forms of fetal growth retardation. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):90–100. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-90-100

Введение

Адекватный рост плода и правильное функционирование плаценты являются ключевыми факторами, определяющими исход беременности, поскольку нарушение этих процессов – одна из основных причин преждевременных родов, мертворождения и младенческой смертности [1]. Кроме того, известно, что новорожденные с задержкой роста подвержены легочной гипертензии, переохлаждению, гипо- и гипергликемии, легочному кровотечению, а в период детского возраста могут страдать от когнитивных нарушений, неврологических и психических расстройств. Во взрослом возрасте данные пациенты склонны к ожирению, гипертонии, сахарному диабету 2-го типа, а также к неврологическим, сердечно-сосудистым, почечным, печеночным и респираторным заболеваниям. Таким образом, задержка роста плода (ЗРП) является одной из наиболее значимых акушерских патологий, оказывающих серьезное влияние как на исход беременности, так и на дальнейшее здоровье ребенка.

Диагностика ЗРП основывается на проведении ультразвуковой фетометрии и доплерометрического исследования: данное заболевание диагностируется при значениях предполагаемой массы плода (ПМП) и / или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным ультразвуковой доплерографии либо значения ПМП и / или ОЖ < 3-го перцентиля. Этиология ЗРП многофакторна и включает широкий спектр различных материнских, фетальных, плацентарных и / или генетических причин [2]. Материнские факторы риска включают паразитарные инфекции, плохое состояние здоровья матери (недоедание, сахарный диабет, гипертония, анемия, сердечные, печеночные и хронические заболевания почек), ожирение (ИМТ > 30), прием наркотических веществ, курение, возраст женщин старше 35 лет и многоплодная беременность. К факторам, влияющим на развитие плода, относятся также хромосомные аномалии, поскольку по меньшей мере у 50% плодов с трисомией 21-й, 13-й, 18-й хромосомы или с синдромом Шерешевского – Тернера наблюдается ЗРП. Кроме того, на развитие этой патологии могут влиять специфические плацентарные нарушения, такие как инфаркт, тромбоз сосудов плода, артериит децидуальной или спиральной артерии, хронический виллизит, гемангиома плаценты, а также аномалии пуповины. Тем не менее, считается, что среди всех причин ЗРП наиболее

распространенной является плацентарная недостаточность, обычно связанная с дефективной плацентацией и недостаточным ремоделированием спиральных артерий матери, что вызывает высокое сопротивление и низкий кровоток в системе маточно-плацентарного кровообращения [3]. В свою очередь, маточно-плацентарная недостаточность, приводящая к нарушению снабжения плода кислородом и питательными веществами, вызывает аномалии развития плода и создает условия для формирования ЗРП.

Показано, что развитие и функционирование плаценты зависят от сложных процессов, связанных с регуляцией экспрессии множества генов на протяжении всей беременности. Мутации, полиморфизмы, альтернативный сплайсинг, гипо- или гиперэкспрессия определенных плацентарных генов – все это может быть причиной маточно-плацентарной недостаточности, приводящей к аномальному росту и развитию плода [10]. Представленное исследование сфокусировано на изучении роли одного из этих факторов – альтернативного сплайсинга – в патогенезе ЗРП.

Альтернативный сплайсинг (АС) – важный процесс посттранскрипционной обработки мРНК, в результате которого образуются различные зрелые мРНК с разной структурой и функциями. В ходе этого процесса экзоны объединяются в различных комбинациях, а интроны удаляются. На данный момент выявлено семь основных типов АС, включая пропуск экзонов, альтернативный 5'-сайт сплайсинга, альтернативный 3'-сайт сплайсинга, взаимоисключающие экзоны, сохранение (включение) интронов, альтернативный промотор и альтернативное полиаденилирование [4] (рис. 1).

Известно, что большинство генов образуют как минимум два варианта транскриптов, а альтернативно сплайсированные мРНК далее транскрибируются во множество вариантов белков, которые различаются по функциям и структуре [4]. Наряду с этим показано, что АС также может влиять на уровень экспрессии генов, не увеличивая разнообразие белков, за счет образования «непродуктивных» транскриптов, которые подвергаются быстрой деградации посредством нонсенс-опосредованного распада [5]. Нередко АС может приводить к образованию различных изоформ мРНК, кодирующих белки с модифицированными доменами и измененными функциональными свойствами, что отражается на сигнальных и мета-

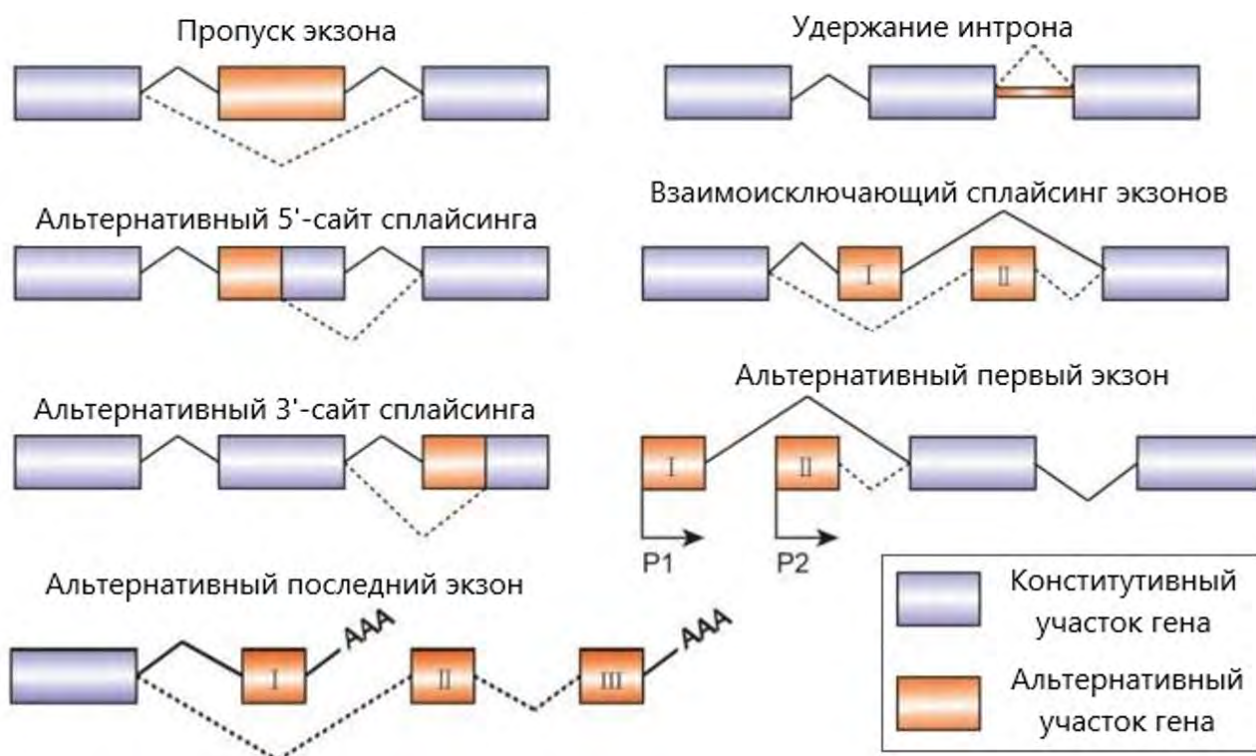


Рис. 1. Различные типы событий альтернативного сплайсинга (с изменениями по Q. Liu и соавт. [4])

Fig. 1. Different types of alternative splicing events (adapted from Q. Liu et al. [4])

болических путях клетки. В ряде случаев АС формирует транскрипты с преждевременными стоп-кодонами, которые подвергаются нонсенс-опосредованному распаду, что снижает общий уровень экспрессии гена и фактически эквивалентно частичной потере его функции. Таким образом, АС представляет собой один из ключевых механизмов посттранскрипционной регуляции, определяющей не только качественный состав транскриптома, но и уровень экспрессии генов на функциональном уровне. Данный этап процессинга РНК может изменять баланс экспрессии белковых изоформ, формировать нефункциональные или укороченные белки, а также полностью блокировать трансляцию, что позволяет рассматривать его как важное звено патогенеза различных заболеваний, включая и акушерскую патологию.

Цель исследования: характеристика профилей АС децидуальных клеток (ДК) плаценты, определяющих тяжесть течения ЗРП, а также выявление генов, потенци-

ально участвующих в патофизиологии этого заболевания.

Материал и методы

Для исследования были сформированы две выборки: 8 женщин с выраженной ЗРП; 5 женщин с умеренной ЗРП. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Формирование выборки и исследование женщин проходили на базе Областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко (Томск). Диагноз О36.5 (недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери) выставлен акушером-гинекологом по МКБ-10 согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях РОАГ 2022 г.

Критерии включения в группу больных: 1) принадлежность к русской этнической группе, территория рождения и проживания – Томская область; 2) возраст от 18 до 45

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	вЗРП (n = 8)	уЗРП (n = 5)	p
Возраст матери, лет	30 (22,8; 36,3)	24 (23,5; 33,5)	0,622
Срок родоразрешения, нед.	38,3 (37,1; 39,3)	37,2 (37,1; 38,1)	0,284
Количество предыдущих беременностей	2 (1; 4)	3 (2; 5)	0,354
Количество родов	1 (0; 2)	2 (1; 3)	0,222
ИМТ до беременности, кг/м ²	22,7 (21,6; 25,8)	23,1 (19,8; 33,0)	0,808
Пол ребенка (мальчик : девочка)	4 : 4	2 : 3	0,833
Рост ребенка, см	47 (47; 48,5)	49 (47; 51)	0,171
Вес ребенка, г	2221 (1997; 2372)	2540 (2285; 2710)	0,030
Анемия, %	25	60	0,354
ССЗ, %	12,5	40	0,435
Эндокринные заболевания, %	25	20	0,943
Заболевания мочеполовой системы, %	25	40	0,943
Ожирение, %	12,5	20	0,833

лет; 3) одноплодная беременность; 4) наличие критериев ЗРП; 5) оперативное родоразрешение; 6) подписанное добровольное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследуемых групп: 1) отсутствие принадлежности к русской этнической группе, проживание и / или рождение вне Томской области; 2) возраст младше 18 и старше 45 лет; 3) наличие неблагоприятного акушерского анамнеза в предыдущие беременности; 4) наличие у женщины и / или плода хромосомных аномалий; 5) наличие тяжелых хронических заболеваний гинекологического и эндокринного профилей (синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, эндометриоз); 6) аутоиммунные и инфекционные заболевания; 7) вредные привычки; 8) наличие профессиональных вредностей; 9) прием фетоповреждающих лекарственных средств во время беременности; 10) отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации. Проведение настоящего исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 13 от 15.11.2021 г.).

Образцы для исследования были получены при биопсии плаценты в двух макроскопически неизмененных областях без признаков кровоизлияний в течение 10 мин после ее отделения, в соответствии с протоколом, описанным S. Robson и соавт. [6]. Биоптаты ткани размером около 5 × 5 мм и глубиной до 3 мм вырезали щипцами из материнской части плаценты вблизи пуповины, после чего их немедленно промывали физиологическим раствором и помещали в криопробирки для хранения в жидком азоте вплоть до начала следующего этапа эксперимента. Дополнительно образцы подвергались стандартному гистологическому исследованию для исключения воспалительных изменений плаценты и описания морфологических изменений, характерных для ЗРП (кровоизлияния, очаги фибриноидных отложений, инфаркты ворсин и т. д.).

Методическая часть эксперимента, касающаяся получения ДНК и секвенирования образцов РНК, от этапа криоконсервации плацентарной ткани до получения полнотранскриптомных данных с секвенатора, подробно описана ранее в статье А.А. Бабовской и соавт. [7].

Сравнительный статистический анализ клинических показателей проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0 (IBM STATISTICS). Анализ на нормальность распределения количественных переменных осуществляли, используя критерий Шапиро – Уилка. Так как распределение всех количественных переменных отличалось от нормального, то для их описания использовали медиану и межквартильный интервал, Me (Q1; Q3). Категориальные переменные представлены абсолютными (n) или относительными (в %) частотами. Различия количественных переменных в двух независимых группах оценивали по критерию Манна – Уитни, категориальных – по χ^2 -критерию Пирсона с FDR-поправками Бенджамини – Хохберга на множественность сравнений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Анализ событий альтернативного сплайсинга для данных, полученных в ходе полнотранскриптомного секвенирования, проведен в операционной системе Linux с

помощью пакета MAJIQ (Modeling Alternative Junction Inclusion Quantification) [8], предназначенного для выявления локальных вариантов сплайсинга (LSV) и расчета изменений предельного индекса сплайсинга. Данный инструмент не использует классическую статистику в виде точных p-значений или FDR, а основан на вероятностной модели распределения индекса сплайсинга PSI (Percent Spliced In). На первом этапе построения графов сплайсинга наиболее важными заданными по умолчанию параметрами являются определение минимального количества образцов с идентифицированными событиями в каждой исследуемой группе (параметр «-min-experiments»), а также количество прочтений на событие для надежного подтверждения, что это неслучайная находка («-min-reads»). В настоящем исследовании были заданы параметр «-min-experiments», равный 4 и 3 для выраженной и умеренной групп с ЗРП соответственно, и параметр «-min-reads», равный 10. При анализе дифференциального сплайсинга в нашем исследовании использованы стандартные настройки программы MAJIQ, включающие порог $|\Delta PSI| \geq 0,20$ и вероятность достоверного различия не менее 0,95. Такой подход позволяет корректно оценивать достоверность событий без необходимости дополнительной коррекции по FDR. Следует отметить, что относительно небольшой размер выборки, использованный в данной работе, ограничивает статистическую мощность анализа, поэтому полученные результаты требуют дальнейшей валидации на расширенных когортах.

Результаты и обсуждение

В изученных выборках было обнаружено 13 688 событий АС в 4002 генах, экспрессирующихся в ДК. На диаграмме Венна показано распределение событий АС между группами с выраженной и умеренной ЗРП (рис. 2). Большая часть событий (52%) является идентичной для обеих групп, что указывает на существование определенного набора молекулярных изменений, характерных для ЗРП независимо от степени ее тяжести. В то же время каждая из групп имеет и собственные уникальные гены и события, что, вероятно, отражает специфические особенности паттернов АС, связанные либо с компенсаторными механизмами при умеренной форме, либо с дополнительными нарушениями молекулярного профиля ДК при выраженной форме патологии.

На рисунке 3 представлено распределение обнаруженных бинарных событий согласно общепризнанным семи типам событий АС.

Среди аннотированных событий статистически значимые различия по частоте встречаемости разных типов событий сплайсинга выявлены для альтернативного первого экзона ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$) и пропуска экзона ($\chi^2 = 6,42$; $p = 0,012$). Статистически значимые отличия по частоте встречаемости разных типов *de novo* событий сплайсинга обнаружены для альтернативного первого экзона ($\chi^2 = 6,15$; $p = 0,014$) и удержания интрона ($\chi^2 = 14,12$; $p < 0,001$). Такое перераспределение может указывать, вероятно, на активацию более гибких механизмов регуляции транскрипции при умеренной форме ЗРП. Известно, что рост частоты альтернативного первого экзона отражает усиление тканеспецифической и контекст-зависимой регуляции профиля экспрессии генов, позволяющей клеткам плаценты варьировать старт транскрипции, состав сплайсированных изоформ РНК и тем самым адаптироваться к неблагоприятным условиям

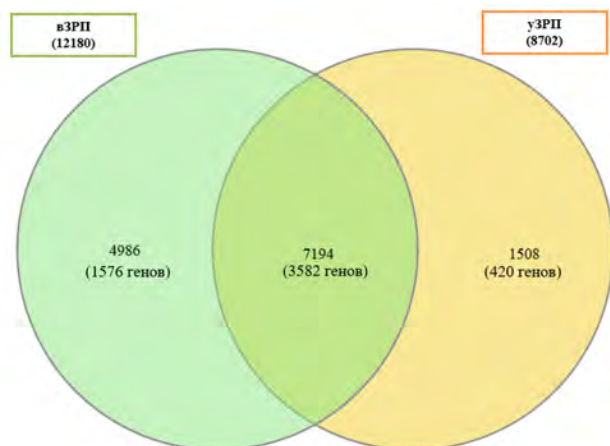


Рис. 2. Диаграмма Венна, демонстрирующая общность и специфичность событий альтернативного сплайсинга и генов при выраженной и умеренной формах задержки роста плода
Fig. 2. Venn diagram illustrating the overlap and specificity of alternative splicing events and genes in severe and moderate forms of fetal growth retardation

[9]. Можно предположить, что наблюдаемое уменьшение числа альтернативных первых экзонов при выраженной форме ЗРП, обуславливающее снижение активации новых промоторов генов и разнообразия транскриптов, свидетельствует об ограниченных адаптивных возможностях клеток и тканей плаценты в условиях гипоксии. Снижение доли удержания интрона, напротив, может свидетельствовать о более точной работе сплайсосомы и меньшем количестве нефункциональных РНК, которые могли бы нарушать клеточный метаболизм. Одновременно с этим снижение частоты пропуска экзонов при умеренной форме ЗРП может означать сохранение структурной целостности белков и предотвращение образования нефункциональных изоформ, что характерно для состояния, когда компенсаторные механизмы еще относительно эффективны. При выраженной форме ЗРП подобная регуляторная пластичность, вероятно, утрачивается, что отражается потерей регуляторной точности и более высокой частотой событий АС, влияющих на функциональные свойства белков. Тем не менее, данное предположение и полное понимание вышеописанных молекулярных механизмов требует дальнейших исследований.

Для детальной оценки функциональной значимости альтернативно сплайсированных генов, специфичных для каждой из изученных групп, с помощью ресурса WebGestalt (<https://www.webgestalt.org/>) нами проведен анализ обогащения категорий биологических процессов, в которые вовлечены данные гены.

Гены, специфичные для выраженной ЗРП, вовлечены в следующие биологические процессы: каталитическая активность, действующая на нуклеиновые кислоты (GO:0140640, pFDR = 0,020); регуляция активности ГТФаз (GO:0030695, pFDR = 0,021); регуляция активности нуклеозидтрифосфатазы (GO:0060589, pFDR = 0,021) и активность пептидной N-ацетилтрансферазы (GO:0034212, pFDR = 0,028), которые задействованы в фундаментальных регуляторных механизмах клетки через белковые комплексы, связывающие нуклеиновые кислоты и играющие значимую роль в энергетическом метаболизме и передаче сигналов. Известно, что ГТФазы и нуклеозидтрифосфатазы напрямую участвуют в энергетическом цикле и контролируют процессинг нуклеиновых

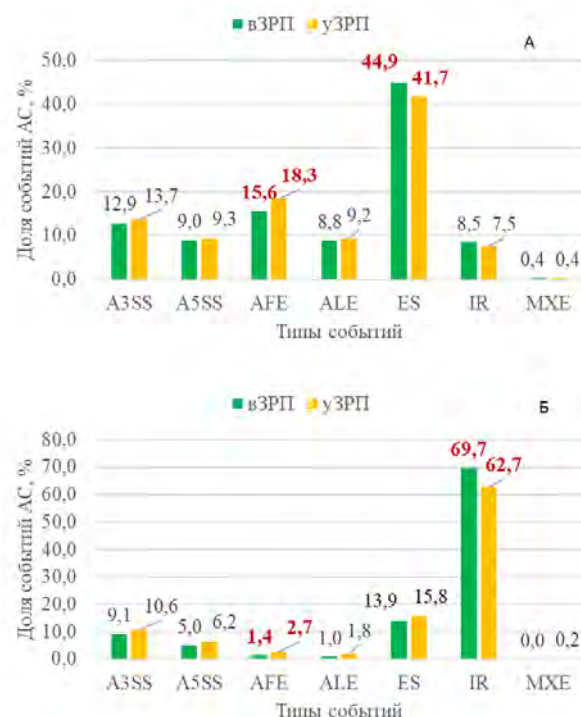


Рис. 3. Распределение бинарных аннотированных (А) и бинарных *de novo* (Б) событий альтернативного сплайсинга по типам в группах с выраженной и умеренной задержкой роста плода (A3SS – альтернативный 3'-сайт сплайсинга; A5SS – альтернативный 5'-сайт сплайсинга; MXE – взаимоисключающие экзоны; IR – удержание интрона; ES – пропуск экзона; AFE – альтернативный первый экзон; ALE – альтернативный последний экзон); красным отмечены статистически значимые различия
Fig. 3. Distribution of binary annotated (A) and binary *de novo* (B) alternative splicing events by type in groups with severe and moderate fetal growth restriction (A3SS – alternative 3' splice site; A5SS – alternative 5' splice site; MXE – mutually exclusive exons; IR – intron retention; ES – exon skipping; AFE – alternative first exon; ALE – alternative last exon). Statistically significant differences are highlighted in red

кислот, в то время как пептид N-ацетилтрансфераза может как регулироваться этими процессами, так и влиять на них, создавая сложные сигнальные сети. Кроме того, присутствие активности пептидной N-ацетилтрансферазы указывает на вовлечение в патогенез выраженной формы ЗРП посттрансляционных модификаций, которые могут менять стабильность и функциональность белков. Таким образом, взаимосвязь между выявленными нами биологическими процессами, обогащенными сплайсированными генами, специфичными для выраженной ЗРП, представляет собой глубоко интегрированную сеть клеточного контроля, имеющую основополагающее значение для жизни клетки [10]. В ответ на повреждение ДНК данная интеграция обеспечивает сложный, многоуровневый ответ: каталитическая активность нуклеаз на поврежденной ДНК инициирует сигнал, передаваемый цитоплазматическими ГТФазами, что приводит к глобальной остановке клеточного цикла. Этот ответ дополнительно корректируется N-концевым ацелированием ключевых регуляторных белков, которое модулирует транскрипционную программу, необходимую для долгосрочного восстановления и выживания клеток.

Наряду с этим, альтернативно сплайсированные гены, специфичные для умеренной задержки роста плода сверхпредставлены в таких биологических путях, как внутриклеточный транспорт (GO:0046907, pFDR < 0,001); локализация белков в клетке (GO:0045184,

pFDR = 0,008); регуляция организации цитоскелета (GO:0051493, pFDR = 0,046); транспорт белков (GO:0015031, pFDR = 0,046). Максимальные значения коэффициента обогащения в данном случае наблюдаются для категории внутриклеточного транспорта, включающей локализацию и транспорт белков, что отражает, вероятно, ведущую роль в патогенезе умеренной формы ЗРП нарушения компенсаторных механизмов по перераспределению белковых комплексов и метаболитов внутри клетки. Известно, что ЗРП связана с нарушением внутриклеточного транспорта питательных веществ из материнской крови к развивающемуся плоду, который происходит в основном через клеточный слой синцитиотрофобласта – многоядерного эпителиального слоя, выстилающего ворсинки плаценты. Патогенетические факторы нарушения плацентарного транспорта при ЗРП включают в себя как снижение притока крови к плаценте, так и изменения в структуре и функции белков, транспортирующих питательные вещества, в клетках плаценты. Известно, что протеины, чувствительные к метаболизму питательных веществ, такие как mTOR, участвуют в регуляции развития плаценты и транспорта питательных веществ. Нарушения в этих сигнальных путях также могут нарушить нормальную работу транспортеров и способствовать развитию ЗРП [11]. Дополнительным значимым процессом в молекулярных механизмах данной патологии является регуляция организации цитоскелета, необходимая для поддержания формы клеток, их миграции и адекватного взаимодействия с внеклеточным матриксом. Совокупность этих изменений также может рассматриваться как проявление нарушений адаптивных процессов, значимых для поддержания физиологической беременности, при развитии умеренной формы ЗРП.

Далее среди 3 582 генов, для которых события АС зафиксированы в обеих обследованных группах, был проведен поиск дифференциально сплайсированных генов, ассоциированных с различиями в степени тяжести патологии. В 84 дифференциально сплайсированных генах нами идентифицированы 123 события АС, из которых наибольший удельный вес приходится на бинарные аннотированные события (44,7%). Среди бинарных событий наиболее часто встречающимися являются пропуск экзона (39,5%), альтернативный первый экзон (26,3%) и удержание интрона (11,8%), в то время как такой тип события, как взаимоисключающие экзоны, не обнаружен.

Аннотация этих 84 генов в базах данных GeneOntology (GO), KEGG, Reactome и Panther продемонстрировала их ассоциацию с такими биологическими и сигнальными путями, как различные виды репарации ДНК (GO:0006289; GO:0006302; R-HSA-5696398; R-HSA-5696399), сигнальный путь лиганд-управляемых ионных каналов (GO:1990806), везикулярный транспорт к плазматической мембране (GO:0098876), регуляция метаболизма мРНК (GO:1903311), организация пероксисом (GO:0007031), организация лизосом (hsa04142), морфогенез (GO:0010171), сигнальный путь SMAD (GO:0046332; R-HSA-2173795), метаболизм серы (hsa00920) и АТФ-зависимое ремоделирование хроматина (hsa03082) (табл. 2).

Известно, что ДНК человека постоянно подвергается воздействию эндогенных и экзогенных мутагенных стимулов, способных вызывать разнообразные повреждения. В качестве одного из значимых подобных эндогенных факторов в патогенезе ЗРП можно выделить не-

контролируемый окислительный стресс на клеточном и тканевом уровнях, развивающийся на фоне нарушения компенсаторных механизмов антиоксидантной системы [12]. Для защиты целостности генетического материала существует широкий спектр систем репарации ДНК, способных воздействовать на каждое конкретное повреждение. Несмотря на наличие нескольких путей репарации, активируется общая программа, известная как реакция на повреждения ДНК, которая способствует обнаружению повреждений, передаче сигнала и их восстановлению для поддержания целостности генома. Мутационные изменения в генах, участвующих в этих путях, и потеря их функции приводят к нарушению репарации ДНК и геномной нестабильности. Клеточный ответ на это проявляется либо неконтролируемой пролиферацией и нарушением регуляции клеточного цикла, что приводит к избыточному росту, либо апоптозом и старением, обуславливающими гипоплазию тканей. Эти противоположные аномалии роста могут клинически проявляться как онкологические заболевания или задержка роста, в том числе и плода [23]. Примечательно, что аннотация в базах данных «OMIM» и «DisGeNet» идентифицированных нами 84 дифференциально сплайсированных генов, ассоциированных с выраженной ЗРП, выявила значимую связь данного набора генов с карциномой почки ($p = 0,016$), раком желудка ($p = 0,020$) и тимомой ($p = 0,020$).

Показано, что полиморфизмы генов системы репарации ДНК за счет снижения функциональной активности репарационных белков и специфических протеинкиназ могут играть существенную роль в различных гестационных осложнениях вследствие несрабатывания механизма коррективки повреждений ДНК, формирования геномной нестабильности и запуска апоптоза в материнских и фетальных клетках [13]. Именно поэтому мутации и функциональные свойства генов, участвующих в сигнальных путях репарации ДНК, представляются перспективными в изучении их роли в развитии репродуктивных заболеваний, включая ЗРП.

Другим немаловажным биологическим процессом, обнаруженным в рамках данной работы и также связанным с апоптозом, является сигнальный путь SMAD – ключевой механизм передачи сигналов трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и родственных ему цитокинов [14]. Этот путь играет весомую роль в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза, ангиогенеза, формировании внеклеточного матрикса и поддержании тканевого гомеостаза. Сигнальный каскад SMAD включает три группы белков: R-SMAD (рецепторные SMAD); Co-SMAD (общий SMAD, SMAD4); I-SMAD (ингибиторные SMAD). Сигнальный путь начинается с активации рецепторов TGF- β , которые принадлежат к семейству серин-треонинкиназных рецепторов. Фосфорилированные R-SMAD связываются с SMAD4 и образуют активный транскрипционный комплекс, который транслоцируется в ядро. Здесь SMAD-комплекс взаимодействует с кофакторами транскрипции (FoxH1, p300, CBP, Snail, Sox9) и регулирует экспрессию генов, связанных с пролиферацией, дифференцировкой, фиброзом и апоптозом. На мышах показано, что сигнальный путь SMAD ассоциирован с эмбриональным развитием, участвуя в контроле дифференцировки мезодермы, нейроэктодермы и формировании осевых структур [26]. Этот сигнальный путь тесно связан с молекулярными механизмами морфогенеза – биологического процесса, который также был обогащен

Таблица 2. Наиболее значимые категории, обогащенные генами, дифференциально сплайсированными при различных формах задержки развития плода**Table 2.** The most significantly enriched categories with differentially spliced genes in various forms of fetal growth retardation

Категория	Описание	p^*	Гены
Биологические процессы (GeneOntology)			
GO:0006289	Экзационная репарация нуклеотидов	0,004	<i>PBRM1, RNF111, UVSSA</i>
GO:1990806	Сигнальный путь лиганд-управляемых ионных каналов	0,006	<i>CLN3, PLCB1</i>
GO:1903311	Регуляция метаболизма мРНК	0,006	<i>DCP1A, PUF60, RBPMS, RC3H1, UPF3B</i>
GO:0006302	Репарация двухцепочечных разрывов	0,007	<i>EP400, PARP2, PBRM1, RECQL, SMARCA4</i>
GO:0007031	Организация пероксисом	0,009	<i>DNM1L, MFF</i>
GO:0010171	Морфогенез	0,016	<i>SKI, STRA6</i>
GO:0098876	Везикулярный транспорт	0,020	<i>CLN3, PREPL, RAB11FIP3</i>
Молекулярные функции (GeneOntology)			
GO:0046332	Связывание белков SMAD	0,041	<i>RNF111, SKI</i>
GO:0003729	Связывание мРНК	0,043	<i>DCP1A, RBPMS, RC3H1, UPF3B</i>
Пути Reactome			
R-HSA-5696398	Экзационная репарация нуклеотидов	0,0006	<i>COPS8, PARP2, RNF111, UVSSA</i>
R-HSA-5696399	Глобальная геномная эксцизионная репарация нуклеотидов (GG-NER)	0,003	<i>COPS8, PARP2, RNF111</i>
R-HSA-2173795	Регляция транскрипционной активности SMAD2/3:SMAD4	0,005	<i>RNF111, SKI</i>
Пути KEGG			
hsa03082	АТФ-зависимое ремоделирование хроматина	0,012	<i>EP400, MTA3, PBRM1</i>
hsa04142	Организация лизосом	0,017	<i>AP1G2, AP3S2, CLN3</i>
hsa00920	Метаболизм серы	0,041	<i>MPST</i>

Примечание: p^* – вероятность, полученная при использовании теста гипергеометрического распределения, оценивающего насколько часто исследуемые гены встречаются в определенной категории по сравнению с тем, что ожидалось бы при распределении генов между всеми аннотированными категориями случайным образом. Данная метрика получена при помощи инструмента для анализа функционального обогащения «WebGestalt» (WEB-based Gene Set Analysis Toolkit).

кластером дифференциально сплайсированных генов, идентифицированных в данной работе.

Клеточный морфогенез – процесс, посредством которого клетки приобретают свои характерные формы и структуры, необходим для адекватного роста и развития плода [15]. Нормальное развитие плаценты зависит от сложных процессов клеточного морфогенеза, включая морфогенез ветвления ворсинок плода и ремоделирование кровеносных сосудов матери. Дефекты в этих процессах могут нарушить функцию плаценты, что приводит к недостаточному снабжению плода питательными веществами и кислородом, которое имеет решающее значение для формирования таких органов, как мозг, сердце, легкие и скелет. Любые нарушения в этом процессе могут привести к структурным аномалиям, которые ухудшают функции органов и способствуют развитию ЗРП.

Известно, что среди патогенетических факторов ЗРП ведущим является плацентарная недостаточность, развитие которой может быть связано с изменением физико-химических свойств плазматических мембран плаценты. Значительное число процессов, контролируемых мембранами, убедительно свидетельствует о возможности нарушения клеточного метаболизма и чувствительности клетки к внешним воздействиям в результате изменения структуры и свойств мембран. Нарушение функциональной активности плазматических мембран плаценты может ухудшать не только метаболизм в самом органе, но и в целом фетоплацентарный обмен, снабжение плода необходимыми для его роста и развития плазматическими веществами [16]. В связи с этим нарушения в таких биологических процессах, как сигнальный путь лиганд-управляемых ионных каналов и везикулярный транспорт к плазматической мембране, могут выступать в качестве ведущих патогенетических звеньев ЗРП. Дополнительным подтверждением этого предположения являются результаты недавних исследований плацентар-

ных экзосом, свидетельствующие об их потенциальной роли в этиологии и развитии ЗРП [17]. Кроме того, было показано, что секреция плацентарных экзосом изменяется в ответ на вариабельность внеклеточных сигналов, таких как высокая концентрация глюкозы или низкое напряжение кислорода (например, гипоксия), являющихся эндогенными стимулами запуска системы репарации ДНК в плаценте.

В настоящей работе установлена связь с выраженной ЗРП и других компонентов системы везикулярного транспорта клетки, а именно лизосом и пероксисом, являющихся мембранными органеллами, которые участвуют в клеточном метаболизме, деградации биомолекул и защите клетки от токсических веществ. Хотя обе структуры участвуют в катаболических процессах, они имеют разное происхождение, ферментный состав и функциональную специализацию. Лизосомы представляют собой пузырьки, окруженные мембраной, которые содержат гидролитические ферменты, способные расщеплять белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты [18]. Основная роль лизосом заключается в аутофагии – процессе удаления поврежденных органелл и белков, а также в гетерофагии, когда они переваривают захваченные внеклеточные частицы. В процессе аутофагии лизосомы помогают удалять поврежденные органеллы, предотвращая окислительный стресс и апоптоз в условиях гипоксии, характерной для ранних этапов плацентации. Кроме того, лизосомы обеспечивают иммунную защиту плаценты, участвуя в антигенной презентации и распознавании патогенов. В одном исследовании также продемонстрирован повышенный уровень аутофагии при ЗРП, преэклампсии и их сочетании [19].

Пероксисомы – это также одномембранные органеллы, но в отличие от лизосом, они не содержат гидролазы, а включают окислительные ферменты, такие как каталаза и уратоксидаза [20]. Эти ферменты разлагают

токсичные метаболиты, включая перекись водорода, которая образуется в процессе β -окисления жирных кислот и детоксикации ксенобиотиков. Пероксисомы участвуют в синтезе плазмалогенов – фосфолипидов, необходимых для функционирования нервной системы.

Необходимо отметить, что лизосомы, пероксисомы и плацентарные везикулы могут быть взаимосвязаны через систему клеточных мембран в первую очередь через везикулярный транспорт и мембранные контактные площадки, что обеспечивает обмен веществами и функциональное взаимодействие. Лизосомы получают груз из транспортных везикул и могут взаимодействовать с пероксисомами в местах контакта с мембраной, способствуя метаболическим процессам, таким, например, как транспорт холестерина. Эти клеточные органеллы также связаны с мембраной плаценты посредством универсального процесса везикулярного транспорта и экзоцитоза, который включает слияние везикул с клеточной мембраной для секреции молекул или доставки компонентов. Можно предположить, что при развитии ЗРП вышеописанные молекулярные механизмы могут быть нарушены на одном из этапов (рис. 4).

В целях детальной функциональной аннотации этих 84 генов проведен анализ реконструированной с использованием программы «STRING» белок-белковой сети (рис. 5), включающей три кластера по четыре продукта данных генов и пять попарных взаимодействий. Центральное место в построенной сети с максимальным числом и силой взаимодействий ($\text{node_degree} \geq 3$, $\text{score} \geq 0,400$) занимают следующие три гена: AP1G2, PBRM1, SYNRG.

Белок, кодируемый геном AP1G2, является белком гамма-адаптина и относится к семейству крупных субъединиц адапторных комплексов. Считается, что этот белок вместе с комплексом функционирует на некотором этапе транспортировки лиганд-рецепторных комплексов от плазматической мембраны или от транс-сети Гольджи к лизосомам. Ген SYNRG кодирует белок, который взаимодействует с гамма-субъединицей комплекса AP1 клаптрин-адаптор. Комплекс AP1 расположен в транс-сети

Гольджи и связывает специфические белки с пузырьками, покрытыми клаптрин. Оба эти гена задействованы в эндоцитозе. Ген PBRM1 кодирует субъединицу АТФ-зависимых комплексов, ремоделирующих хроматин. Кодируемый белок был идентифицирован как неотъемлемый компонент комплексов, необходимых для лигандзависимой активации транскрипции ядерными гормональными рецепторами.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что наблюдаемые различия между выраженной и умеренной формами ЗРП могут отражать специфику молекулярных и клеточных механизмов, характеризующих каждую из этих клинических форм. Гены, для которых обнаружены паттерны АС, наблюдаемые при выраженной форме ЗРП, связаны с изменениями в регуляции транскрипции, активности ГТФаз, репарации ДНК и посттрансляционных модификаций белков, что позволяет рассматривать нарушение базовых регуляторных систем клетки как значимый патогенетический фактор данной клинической формы. В то же время при анализе альтернативно сплайсированных генов, специфичных для умеренной формы ЗРП, выявлены изменения, связанные с внутриклеточным транспортом, организацией цитоскелета и локализацией белков, что указывает на возможные нарушения адаптивных и компенсаторных процессов в плацентарной ткани, значимых для поддержания физиологической беременности.

Анализ дифференциально сплайсированных генов показал, что 84 идентифицированных гена вовлечены в широкий спектр биологических путей, включая репарацию ДНК, мембранный транспорт, регуляцию метаболизма мРНК, сигнальные пути ионных каналов и SMAD, а также процессы морфогенеза, организацию пероксисом и лизосом, метаболизм серы и ремоделирование хроматина. Эти результаты указывают на то, что АС может влиять как на посттранскрипционный контроль, так и на клеточную архитектуру и межклеточные сигнальные взаимодействия.

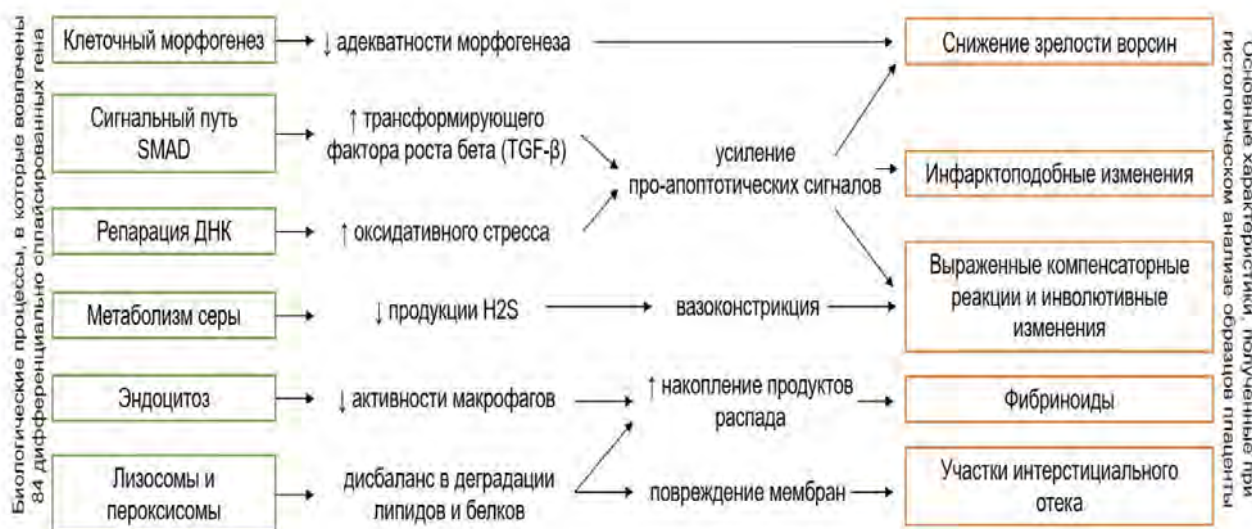


Рис. 4. Молекулярные механизмы задержки развития плода, описанные на основании результатов биоинформатического анализа полногеномных профилей альтернативного сплайсинга при физиологической беременности и задержке роста плода

Fig. 4. Molecular mechanisms of fetal growth retardation described based on bioinformatic analysis of genome-wide alternative splicing profiles in physiological pregnancy and FGR

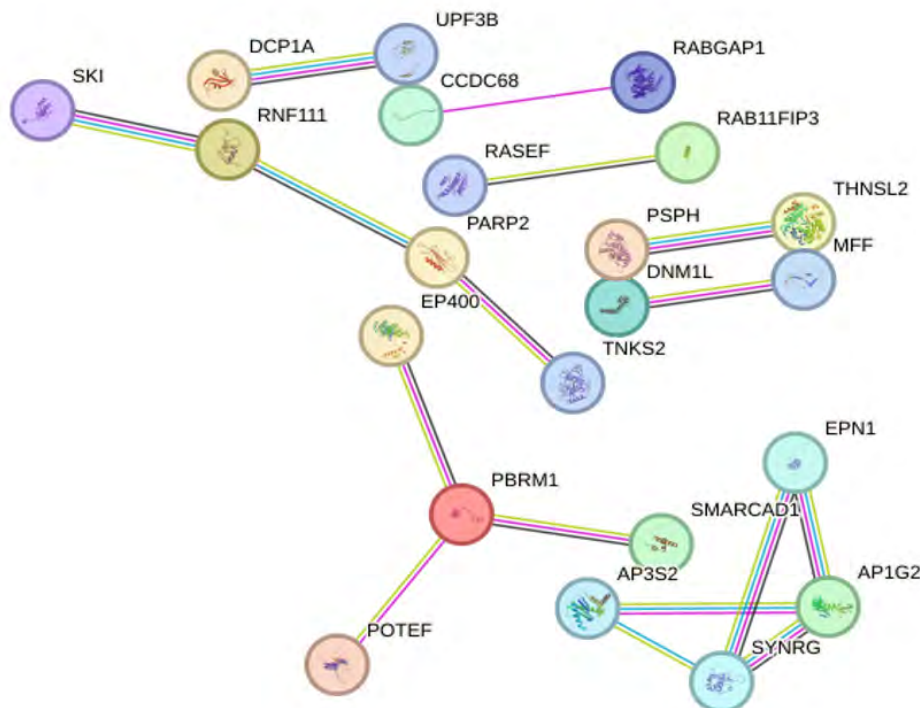


Рис. 5. Сеть белок-белковых взаимодействий продуктов дифференциально сплайсированных генов, экспрессирующихся в децидуальных клетках при выраженной и умеренной задержке роста плода

Fig. 5. Protein-protein interaction network of differentially spliced gene products expressed in decidual cells in severe and moderate fetal growth retardation

В совокупности такие молекулярные изменения способны напрямую отражаться на морфологии плаценты. Выявленные изменения в путях, связанных с репарацией ДНК и ремоделированием хроматина, могут приводить к накоплению повреждений и нарушению пролиферации трофобласта, что ослабляет процессы обновления и дифференцировки клеток ворсин. Патологическая регуляция метаболизма мРНК и активности сплайсинга нарушают синтез ключевых белков, необходимых для поддержания клеточного гомеостаза, что способствует развитию функциональной несостоятельности плаценты. Нарушения в сигнальных путях SMAD и ионных каналов влияют на клеточный морфогенез и межклеточные взаимодействия, вызывая дезорганизацию ворсинчатого дерева и снижая зрелость ворсин. Дополнительно изменения в метаболизме серы, организации пероксисом и лизосом приводят к нарушению детоксикации и энергетического обмена, что может усиливать интерстициальный отек и фибриноидные отложения. В совокупности такие молекулярные дефекты формируют морфологическую картину плаценты при выраженной ЗРП – с зонами ишемии, застоем крови и инфарктоподобными изменениями, тогда как при умеренной форме вовлечение данных механизмов носит ограниченный характер и проявляется лишь умеренными компенсаторными реакциями.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно предположить, что молекулярный патогенез выраженной ЗРП – это сложная сеть взаимосвязанных нарушений на молекулярно-клеточном уровне: от повреждения ДНК и эпигенетических изменений до сбоев в сигнальных путях, метаболизме и везикулярном транспорте – процессов, которые вносят свой вклад в развитие плацентарной недостаточности, что подтверждается данными гистологических исследований. Понимание этих

механизмов открывает новые возможности для ранней диагностики и разработки таргетной терапии этого тяжелого осложнения беременности.

Литература / References

1. Bendix L., Miller S.L., Winterhager E. Causes and consequences of intrauterine growth restriction. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:205. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00205>
2. Westby A., Miller L. Fetal growth restriction before and after birth. *American family physician*. 2021;104(5):486–492.
3. Albrecht E.D., Pepe G.J. Regulation of uterine spiral artery remodeling: a review. *Reproductive Sciences*. 2020;27(10):1932–1942. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00212-8>
4. Liu Q., Fang L., Wu C. Alternative splicing and isoforms: from mechanisms to diseases. *Genes*. 2022;13(3):401. <https://doi.org/10.3390/genes13030401>
5. Fair B., Buen Abad Najar C.F., Zhao J., Lozano S., Reilly A., Mossian G. et al. Global impact of unproductive splicing on human gene expression. *Nature genetics*. 2024;56(9):1851–1861. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01872-x>
6. Robson S.C., Simpson H., Ball E., Lyall F., Bulmer J.N. Punch biopsy of the human placental bed. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(5):1349–1355. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126866>
7. Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Сереброва В.Н., Сваровская М.Г., Зарубин А.А., Жиликова О.В. и др. Протокол полнотранскриптомного анализа децидуальных клеток плаценты. *Молекулярная биология*. 2022;56(2):325–333. <https://doi.org/10.31857/S0026898422020045>
8. Vaquero-Garcia J., Barrera A., Gazzara M.R., Gonzalez-Vallinas J., Lahens N.F., Hogenesch J.B. et al. A new view of transcriptome complexity and regulation through the lens of local splicing variations. *eLife*. 2016;5:e11752. <https://doi.org/10.7554/eLife.11752>
9. Kitagawa N., Washio T., Kosugi S., Yamashita T., Higashi K., Yanagawa H. et al. Computational analysis suggests that alternative first exons are involved in tissue-specific transcription in rice (*Oryza sativa*). *Bioinformatics*. 2005;21(9):1758–1763. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti253>
10. Ridley A.J., Rho G.T. P38 signalling in cell migration. *Current opinion in cell biology*. 2015;36:103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.08.005>
11. Hart B., Morgan E., Alejandro E.U. Nutrient sensor signaling pathways and cellular stress in fetal growth restriction. *Journal of molecular*

- endocrinology. 2019;62(2):R155–R165. <https://doi.org/10.1530/jme-18-0059>
12. Fujimaki A., Watanabe K., Mori T., Kimura C., Shinohara K., Wakatsuki A. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Placenta*. 2011;32(5):367–372. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.02.004>
13. Доброхотова Ю.Э., Луценко Н.Н., Зимина О.А. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. *Акушерство и гинекология*. 2015;(9):5–13. <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/247467>
- Dobrokhotova Y.E., Lutsenko N.N., Zimina O.A. Miscarriage: Role of DNA repair genes. *Obstetrics and gynecology*. 2015;(9):5–13. URL: <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/247467> (11.11.2025).
14. Aashaq S., Batool A., Mir S.A., Beigh M.A., Andrabi K.I., Shah Z.A. TGF- β Signaling: A Recap of SMAD-independent and SMAD-dependent Pathways. *Journal of cellular physiology*. 2022;237(1):59–85. <https://doi.org/10.1002/jcp.30529>
15. Mihiu C.M., Suşman S., Rus Ciucă D., Mihiu D., Costin N. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2009;50(4):549–557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942949/> (11.11.2025).
16. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В. Роль нарушения белково-липидного состава плазматических мембран плаценты и модификации мембранотранспортных процессов в развитии осложненной беременности. *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):42–47. <https://doi.org/10.17116/repro201723542-47>
- Pogorelova T.N., Krukiier I.I., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Palieva N.V. The influence of violations of protein-lipid composition of plasma membranes of the placenta and modifications of membrane transport processes on the development of complicated pregnancy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(5):42–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201723542-47>
17. Paul N., Maiti K., Sultana Z., Fisher J.J., Zhang H., Cole N. et al. Human placenta releases extracellular vesicles carrying corticotrophin releasing hormone mRNA into the maternal blood. *Placenta*. 2024;146:71–78. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.01.004>
18. Lawrence R.E., Zoncu R. The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control. *Nature cell biology*. 2019;21(2):133–142. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0244-7>
19. Hung T.H., Chen S.F., Lo L.M., Li M.J., Yeh Y.L., Hsieh T.S.T.A. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PloS one*. 2012;7(7):e40957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040957>
20. Wanders R.J., Baes M., Ribeiro D., Ferdinandusse S., Waterham H.R. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiological reviews*. 2023;103(1):957–1024. <https://doi.org/10.1152/physrev.00051.2021>

Информация о вкладе авторов

Трифоновна Е.А. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, подготовка текста рукописи; Гавриленко М.М. – формирование биобанка, выделение РНК, синтез библиотек, биоинформатический анализ данных, подготовка текста рукописи; Бабовская А.А. – синтез библиотек, секвенирование РНК, оформление рукописи; Ижойкина Е.В. – сбор материала для исследования; Зарубин А.А. – биоинформатический анализ данных; Сваровская М.Г. – получение децидуальных клеток; Степанов В.А. – концепция и дизайн исследования, редакционная и научная правка текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Трифоновна Екатерина Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>.

Гавриленко Мария Михайловна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной идентификации и лаборатория эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>.

Бабовская Анастасия Александровна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория геномной идентификации и лаборатория эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1193-5579>.

Ижойкина Екатерина Владимировна, врач-акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Россия, e-mail: katushkaibig@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>.

Зарубин Алексей Андреевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6568-6339>.

Сваровская Мария Геннадьевна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5020-4971>.

Степанов Вадим Анатольевич, д-р биол. наук, академик РАН, директор Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: genetics@tnimc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>.

Information on author contributions

Trifonova E.A. – study concept and design, data analysis, manuscript preparation; Gavrilenko M.M. – biobank formation, RNA extraction, library synthesis, bioinformatic data analysis, manuscript preparation; Babovskaya A.A. – library synthesis, RNA sequencing, manuscript formatting; Izhoikina E.V. – study material collection; Zarubin A.A. – bioinformatic data analysis; Svarovskaya M.G. – obtaining decidual cells; Stepanov V.A. – study concept and design, editorial and scientific revision of the manuscript.

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

Information about the authors

Ekaterina A. Trifonova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Evolutionary Genetics., Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>.

Maria M. Gavrilenko, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Identification and the Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>.

Anastasia A. Babovskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Identification and the Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1193-5579>.

Ekaterina V. Izhoikina, Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko, Tomsk, Russia, e-mail: katushkaibig@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>.

Alexey A. Zarubin, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6568-6339>.

Maria G. Swarovskaja, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5020-4971>.

Vadim A. Stepanov, Dr. Sci. (Biol.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, e-mail: genetics@tnimc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>.

Поступила 03.10.2025;
рецензия получена 20.10.2025;
принята к публикации 13.11.2025.

Received 03.10.2025;
review received 20.10.2025;
accepted for publication 13.11.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-101-112>
УДК 616.12-089.844-036

Роль межклеточных агрегатов и показателей окислительного стресса в оценке риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов после коронарного шунтирования

Косинова А.А.^{1, 2}, Гринштейн Ю.И.², Мальцева А.Н.², Гончаров М.Д.^{2, 3},
Монгуш Т.С.^{2, 3}, Савченко А.А.^{2, 4}

¹ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (КНЦ СО РАН), 660036, Российская Федерация, Красноярск, ул. Академгородок, 50

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, 660020, Российская Федерация, Красноярск, ул. Караульная, 45

⁴ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Аннотация

Цель: сравнить уровни С-реактивного белка (СРБ), количества межклеточных агрегатов, в том числе экспрессирующих Р-селектин, липидного профиля, хемилюминесцентной активности тромбоцитов в группах пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями и без таковых после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включены 102 пациента со стенокардией II–IV функциональных классов (ФК), которым выполнялось КШ. До КШ выполнены развернутый анализ крови, оценка липидного профиля, до и после КШ проведены хемилюминесценция тромбоцитов, проточная цитометрия. Регистрация комбинированных конечных точек (увеличение класса стенокардии, увеличение класса сердечной недостаточности, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), кардиоваскулярная смерть, повторная реваскуляризация) проводилась после КШ спустя 8–10 сут в стационаре и через $23,3 \pm 7,6$ мес.

Результаты. У 16 пациентов выявлены комбинированные конечные точки. При сравнении групп пациентов без нежелательных исходов и с ними установлены статистически значимые различия до КШ по количеству агрегатов моноцит-тромбоцит ($13,4 [5,9; 24,2]$ против $34,9 [19,05; 50,25]$ %, $p = 0,001$), интенсивности флюоресценции (ИФ) агрегатов: нейтрофил тромбоцит, экспрессирующие Р-селектин ($4,85 [2,99; 8,79]$ против $12,5 [5,09; 15,3]$ у.е., $p = 0,005$), ИФ моноцит-тромбоцит, экспрессирующие Р-селектин ($4,27 [2,6; 7,76]$ против $9,53 [6,68; 14,8]$ у.е., $p = 0,006$). После КШ отличия определены в количестве нейтрофил-тромбоцитарных агрегатов с экспрессией Р-селектина ($75,7 [62,36; 90,54]$ против $92,3 [80; 99,29]$ %, $p = 0,027$), ИФ нейтрофил-тромбоцитарных агрегатов ($52,6 [18,975; 124]$ против $129 [95,8; 174]$, $p = 0,014$). Медиана времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) тромбоцитов с добавлением люцегенина до КШ меньше у пациентов с нежелательными событиями по сравнению с пациентами без нежелательных событий ($212 [53; 621]$ против $885 [257,75; 2087]$ с, $p = 0,032$). Меньше до КШ в группе с нежелательными событиями и медиана времени выхода на максимум спонтанной ХЛ нейтрофилов с люцегенином ($847 [565; 1018]$ против $1355 [1065,5; 1898,5]$ с, $p = 0,017$).

Заключение. Пациенты с комбинированными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями имеют значимо различающиеся показатели индуцированной ХЛ и количества тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов до и после КШ, времени достижения максимума ХЛ тромбоцитов и нейтрофилов до КШ, времени проведения искусственного кровообращения (ИК) в сравнении с пациентами без нежелательных сердечно-сосудистых событий. Данные показатели могут быть рассмотрены как предикторы повышенного риска развития нежелательных событий после КШ в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование; лейкоцит-тромбоцитарные агрегаты; Р-селектин; С-реактивный белок; нежелательные сердечно-сосудистые события.
Соответствие принципам этики:	от всех пациентов было получено информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 35/2011 от 31.10.2011 г.).

Для цитирования:

Косинова А.А., Гринштейн Ю.И., Мальцева А.Н., Гончаров М.Д., Монгуш Т.С., Савченко А.А. Роль межклеточных агрегатов и показателей окислительного стресса в оценке риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(4):101–112. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-101-112>

Role of intercellular aggregates and oxidative stress markers in assessment of cardiovascular outcomes in patients after coronary artery bypass grafting

Kosinova A.A.^{1, 2}, Grinshtein Yu.I.², Maltseva A.N.², Goncharov M.D.^{2, 3}, Mongush T.S.^{2, 3}, Savchenko A.A.^{2, 4}

¹ Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (KSC SB RAS), 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU), 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Federal Center for Cardiovascular Surgery, 45, Karaulnaya str., Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

⁴ Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (FRC KSC SB RAS), Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, 3g, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Abstract

Aim: To compare the levels of C-reactive protein (CRP), circulating cell aggregates (including P-selectin-expressing aggregates), lipid profiles, and platelet chemiluminescence activity in patients with and without adverse cardiovascular events following coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and Methods. The study enrolled 102 patients with angina pectoris (functional class II–IV) who underwent CABG. Prior to CABG, comprehensive blood analysis and lipid profile assessment were performed. Both pre- and postoperatively, platelet chemiluminescence and flow cytometry analyses were conducted. Composite endpoints (worsening angina class, progression of heart failure, myocardial infarction, stroke, cardiovascular death, or repeat revascularization) were evaluated during hospitalization (8–10 days post-CABG) and at 23.3 ± 7.6 months postoperatively.

Results. Composite endpoints occurred in 16 patients. Significant differences were observed between groups (no events vs. adverse outcomes). Pre-CABG: monocyte-platelet aggregates: 13.4% [5.9; 24.2] vs. 34.9% [19.05; 50.25], $p = 0.001$; Mean fluorescence intensity (MFI) of P-selectin-expressing neutrophil-platelet aggregates: 4.85 AU [2.99; 8.79] vs. 12.5 AU [5.09; 15.3], $p = 0.005$; MFI of P-selectin-expressing monocyte-platelet aggregates: 4.27 AU [2.6; 7.76] vs. 9.53 AU [6.68; 14.8], $p = 0.006$. Post-CABG: P-selectin-expressing neutrophil-platelet aggregates: 75.7% [62.36; 90.54] vs. 92.3% [80; 99.29], $p = 0.027$. The median time to peak lucigenin-enhanced platelet chemiluminescence pre-CABG was significantly shorter in patients with adverse events compared to event-free patients (212 s [53; 621] vs. 885 s [257.75; 2087], $p = 0.032$). Similarly, the median time to peak spontaneous neutrophil chemiluminescence with lucigenin was reduced in the adverse events group (847 s [565; 1018] vs. 1355 s [1065.5; 1898.5], $p = 0.017$).

Conclusion. Patients with composite adverse cardiovascular events exhibited significantly different MFI and platelet-leukocyte aggregate counts (pre- and post-CABG), pre-operative platelet/neutrophil chemiluminescence peak times, and cardiopulmonary bypass durations compared to event-free patients. These parameters may serve as predictive biomarkers for post-CABG cardiovascular risk and warrant further investigation.

Keywords:

coronary artery bypass grafting; platelet-leukocyte aggregates; P-selectin; CRP; coronary artery bypass grafting; adverse cardiovascular events.

Funding:

this study was funded by Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; the Siberian Federal University; and the state assignment FWES-2025–0012 from the Federal Research Center, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Compliance with ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. (protocol No. 35/2011 from 31.10.2011)

For citation:

Kosinova A.A., Grinshtein Yu.I., Maltseva A.N., Goncharov M.D., Mongush T.S., Savchenko A.A. Role of intercellular aggregates and oxidative stress markers in assessment of cardiovascular outcomes in patients after coronary artery bypass grafting. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):101–112. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-101-112>

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является одним из основных хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), однако послеоперационный период может сопровождаться развитием неблагоприятных исходов, включая тромботические и воспалительные осложнения [1]. После КШ пациенты остаются в группе риска коронарных событий из-за прогрессирования атеросклероза или несостоятельности артериальных кондуитов или венозных шунтов [2]. В течение первых 5 лет регистрируются следующие показатели частоты окклюзии шунтов: 17,5% для аутовенозного шунта из большой подкожной вены (БПВ), 2,3 и 13,5% для левой (ЛВГА) и правой внутренней грудной артерии (ПВГА) соответственно, 9,4% – для лучевой артерии (ЛА) [3]. Десятилетние показатели окклюзии составляют 39% для БПВ, 15% для ЛВГА, 20–25% для ПВГА и 11–15% для ЛА. [4].

В последние десятилетия внимание исследователей привлекают биомаркеры, которые могут служить предикторами нежелательных исходов. Среди них Р-селектин, С-реактивный белок (СРБ), межклеточные агрегаты, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и хемилюминесценция (ХЛ) тромбоцитов выступают как потенциальные индикаторы системного воспаления и активации тромбоцитов. СРБ является маркером системного воспаления и может отражать общий воспалительный ответ организма [5]. Р-селектин, молекула адгезии, участвует в формировании межклеточных агрегатов, что может способствовать тромбообразованию [6]. ЛПНП способны проникать сквозь эндотелий сосудистой стенки с клетками крови и обладают провоспалительным эффектом [7]. ХЛ тромбоцитов отражает продукцию активных форм кислорода (АФК), которые играют ключевую роль в патогенезе воспаления и тромбоза [8]. В данной статье представлены результаты комплексного анализа указанных биомаркеров у пациентов с неблагоприятными исходами после КШ, что может способствовать улучшению стратегий мониторинга и профилактики осложнений у данной категории пациентов.

Цель: сравнить уровни СРБ, количества межклеточных агрегатов, в том числе экспрессирующих Р-селектин, липидного профиля, хемилюминесцентной активности тромбоцитов в группах пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями и без таковых после КШ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование были включены 102 пациента (78 мужчин и 24 женщины) с ИБС в возрасте от 47 до 78 лет (медиана возраста 64 года [60; 68]), у которых по данным коронароангиографии (КАГ) было подтверждено атеросклеротическое поражение коронарных артерий и проведено аорто- или маммаро-коронарное шунтирование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (Красноярск).

Исследование было выполнено после получения информированного согласия испытуемых в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был

Introduction

Coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the primary surgical approaches for treating coronary heart disease (CHD). However, the postoperative period can be accompanied by adverse outcomes, including thrombotic and inflammatory complications [1].

Despite undergoing CABG, patients remain at risk of coronary events due to atherosclerosis progression or graft failure (arterial conduits or venous bypass grafts) [2]. During the first 5 postoperative years, the following graft occlusion rates are documented: 17.5% for great saphenous vein grafts (SVG), 2.3% and 13.5% for left and right internal thoracic artery grafts (LITA and RITA, respectively), and 9.4% for radial artery grafts (RA) [3]. Ten-year occlusion rates increase to 39% for SVG, 15% for LITA, 20–25% for RITA, and 11–15% for RA [4].

In recent decades, researchers have focused on biomarkers that may serve as predictors of such outcomes. Among these, P-selectin, C-reactive protein (CRP), circulating aggregates, low-density lipoprotein (LDL) levels, and platelet chemiluminescence (CL) have emerged as potential indicators of systemic inflammation and platelet activation. CRP is a marker of systemic inflammation and may reflect the body's overall inflammatory response [5]. P-selectin, an adhesion molecule, plays a role in the formation of circulating aggregates, which can contribute to thrombus formation [6]. LDL can penetrate the vascular endothelial layer and interact with blood cells, exerting pro-inflammatory effects [7]. Platelet CL reflects the production of reactive oxygen species (ROS), which are key players in the pathogenesis of inflammation and thrombosis [8]. This paper presents the results of a comprehensive analysis of these biomarkers in patients with adverse outcomes following coronary artery bypass grafting (CABG), which may contribute to improved monitoring strategies and complication prevention in this patient population.

Aim

To compare the levels of C-reactive protein (CRP), circulating cell aggregates (including P-selectin-expressing aggregates), lipid profiles, and platelet chemiluminescence activity in patients with and without adverse cardiovascular events following coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and Methods

A prospective cohort study included 102 patients (78 men and 24 women) with CHD, aged 47 to 78 years (median age 64 years [60; 68]). Atherosclerotic lesions of the coronary arteries were confirmed by coronary angiography (CAG), and aorto- or mammary-coronary bypass grafting was performed at the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Krasnoyarsk.

All study procedures were performed following receipt of written informed consent from participants and in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky protocol (No. 35/2011 from 31.10.2011).

одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ 35/2011 от 31.10.2011 г.).

Критерии включения пациентов: многососудистое поражение с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий при КАГ, стабильная стенокардия напряжения II–IV функциональных классов (ФК), согласно Канадской классификации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²), повышение уровня трансаминаз в три и более раз, непереносимость или невозможность приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Пациенты наблюдались в трех точках. В стационаре: до КШ, на 8–10-е сут после КШ и после выписки из стационара (контакт происходил по телефону в период 23,3 ± 7,6 мес. после КШ). Регистрировалась комбинированная конечная точка, которая включала госпитальные и отдаленные нежелательные сердечно-сосудистые события после КШ. В госпитальные нежелательные сердечно-сосудистые события входили: периперационный инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистая смерть за 8–10 дней в период стационарного наблюдения за пациентом. В качестве отдаленных нежелательных сердечно-сосудистых событий регистрировались: увеличение ФК стенокардии, сердечной недостаточности, острый инфаркт миокарда (ОИМ), ОНМК, повторная реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть.

Для снижения риска геморрагических осложнений за 5 дней до КШ отменялись антиагреганты в соответствии с принятыми стандартами лечения ФЦССХ г. Красноярск: АСК в дозировке 100 мг назначалась с 1-х сут, клопидогрел, 75 мг – со 2-х сут при перенесенном остром коронарном синдроме (ОКС) менее 1 года назад. На двойной антиагрегантной терапии находились 35,8% пациентов: АСК (100 мг) + клопидогрел (75 мг). Также пациенты получали ингибиторы АПФ / антагонисты ренин-ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, β-адреноблокаторы, статины, антагонисты кальция, нестероидные противовоспалительные средства и наркотические анальгетики в раннем послеоперационном периоде; при наличии сахарного диабета – сахароснижающую терапию.

До КШ и на 8–10-е сут после КШ определяли биохимический анализ крови, методом проточной цитометрии исследовали тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА), определяли ХЛ тромбоцитов. Концентрацию СРБ в плазме крови измеряли латексным иммунотурбидиметрическим методом.

Определение ТЛА осуществлялось в общей фракции лейкоцитов методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter, США; BioLegend, Германия), меченных с флуорохромами: CD14-FITC (клон RMO52, кат. № B36297, Beckman Coulter, США), CD16-PE (клон 3G8, кат. № A07766 Beckman Coulter), CD41-PC7 (Beckman Coulter, клон P2, кат. № 6607115) и CD62P (BioLegend, клон AK4, кат. № 304910). Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, кат. № A09777), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25

Inclusion criteria: multivessel disease with hemodynamically significant coronary artery stenoses confirmed by CAG, stable exertional angina of functional classes II–IV according to the Canadian Cardiovascular Society classification, and signed informed consent.

Exclusion criteria: exacerbation of peptic ulcer disease, chronic kidney disease (glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²), transaminase levels exceeding three times the upper limit of normal, and intolerance to or inability to take clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA).

Patients were monitored at three time points: during hospitalization (prior to CABG and on days 8–10 post-CABG) and after discharge (follow-up was conducted via telephone over a period of 23.3 ± 7.6 months post-CABG). A composite endpoint was recorded, which included both in-hospital and long-term adverse cardiovascular events following CABG. **In-hospital adverse cardiovascular events** included perioperative myocardial infarction, acute cerebrovascular accident (ACVA), and cardiovascular death during the 8–10 days of inpatient observation. **Long-term adverse cardiovascular events** included an increase in the functional class of angina or heart failure, acute myocardial infarction (AMI), ACVA, repeat myocardial revascularization, and cardiovascular death.

To reduce the risk of hemorrhagic complications, antiplatelet therapy was discontinued 5 days prior to CABG in accordance with the treatment standards of the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Krasnoyarsk. Acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 100 mg was prescribed starting from day 1, and clopidogrel at 75 mg was initiated on day 2 in cases of acute coronary syndrome (ACS) occurring less than a year prior. Dual antiplatelet therapy (DAPT) with ASA (100 mg) and clopidogrel (75 mg) was administered to 35,8% of patients. Additional medications included angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonists, proton pump inhibitors, β-blockers, statins, calcium channel antagonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and narcotic analgesics in the early postoperative period. Patients with diabetes mellitus received glucose-lowering therapy.

Before CABG and on postoperative days 8–10, the following tests were performed: biochemical blood analysis, flow cytometry (the determination of platelet-leukocyte aggregates), platelet chemiluminescence assessment, and CRP concentration measurement. Plasma CRP levels were determined using the latex immunoturbidimetric method.

The determination of platelet-leukocyte aggregates was performed in the total leukocyte fraction using flow cytometry with a panel of monoclonal antibodies (manufactured by Beckman Coulter, USA, and BioLegend, Germany) labeled with fluorochromes: CD14-FITC (clone RMO52, cat. no. B36297, Beckman Coulter, USA), CD16-PE (clone 3G8, cat. no. A07766, Beckman Coulter), CD41-PC7 (clone P2, cat. no. 6607115, Beckman Coulter), and CD62P (clone AK4, cat. no. 304910, BioLegend). Erythrocytes were removed from samples using a no-wash technology with VersaLyse lysing solution (cat. no. A09777, Beckman Coulter), to which 25 μL of IOTest 3 Fixative Solution (cat. no. A07800, Beckman Coulter) was added *ex tempore* to 975 μL of the

мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, кат. № A07800). По завершении инкубации исследуемые образцы однократно отмывали от несвязавшихся моноклональных антител забуференным физиологическим раствором (5 мин при 400 g). Клеточный осадок ресуспендировали в 400 мкл забуференного физиологического раствора, содержавшего 1% нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). По средней интенсивности флуоресценции (ИФ) оценивали уровень экспрессии CD62P и рецепторов на тромбоцитах в агрегатах с лейкоцитами. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметрических данных осуществляли при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.2.2 (Beckman Coulter, США).

Для определения хемилюминесцентной активности тромбоцитов применяли метод поэтапного центрифугирования и отмывания клеток [8]. Реакционная смесь включала 50 мкл люцигенина или люминола в концентрации 50 мкг/мл, 50 мкл аденозиндифосфата (АДФ) 0,1 М (для оценки индуцированного синтеза АФК) и 250 мкл (для оценки спонтанного синтеза АФК) или 200 мкл (для оценки АДФ-индуцированного синтеза АФК) буфера (0,13 М NaCl, 0,02 М Трис-НСl буфера, 0,03 М ЭДТА, 0,015 М глюкозы, pH 7,4). Оценку спонтанной и АДФ-индуцированной ХЛ осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия) [9]. Определяли время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление АДФ-индуцированной ХЛ оценивали отношением площади под кривой индуцированной ХЛ к площади под кривой спонтанной ХЛ (Синд / Спонт) и определяли как индекс активации (ИА). Уровень синтеза АФК тромбоцитами определялся с помощью двух индикаторов реакции ХЛ – люцигенина и люминола. Люцигенин не проникает внутрь клеток и взаимодействует только с супероксид-анион-радикалом, характеризующий активность мембранной Nox2 (НАДФН-оксидаза). Люминол проникает внутрь клеток и взаимодействует со всеми АФК [6, 7].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS STATISTICS (версия 20.0). Для описания полученных данных вычисляли медиану (Me) и интерквартильный промежуток [Q1; Q3]. Для описания категориальных показателей использовали абсолютные и относительные (в процентах) частоты. Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных в двух независимых группах применяли χ^2 -критерий Пирсона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Характеристика пациентов по клинико-лабораторным признакам представлена в таблице 1.

Группы пациентов с ИБС с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями и без таковых не отличались по полу, возрасту, клиническим характеристикам, количеству клеток крови по результатам общего анализа крови до КШ. Показаны значимые межгрупповые различия

solution. Following incubation, the samples were washed once to remove unbound monoclonal antibodies using buffered saline (5 minutes at 400 g), and the cell pellet was resuspended in 400 μ L of buffered saline containing 1% neutral paraformaldehyde (cat. no. HT5011, Sigma-Aldrich, USA).

The level of CD62P expression and receptor levels on platelets in aggregates with leukocytes were assessed based on mean fluorescence intensity (MFI). The analysis was performed on a Navios™ flow cytometer (Beckman Coulter, USA) equipped with three diode lasers (405, 488, and 638 nm). Flow cytometric data were processed using Navios Software v.1.2 and Kaluza™ v.2.2 (Beckman Coulter, USA).

To assess platelet chemiluminescence (CL) activity, platelets were isolated using a stepwise centrifugation and washing protocol [8]. The reaction mixture consisted of 50 μ L of lucigenin or luminol at a concentration of 50 μ g/mL, 50 μ L of 0.1 M Adenosine diphosphate (ADP) (for evaluating ADP-induced reactive oxygen species [ROS] synthesis), and 250 μ L (for spontaneous ROS synthesis) or 200 μ L (for ADP-induced ROS synthesis) of buffer (0.13 M NaCl, 0.02 M Tris-HCl, 0.03 M EDTA, 0.015 M glucose, pH 7.4).

Spontaneous and ADP-induced CL were assessed over 90 minutes using a 36-channel biochemiluminescent analyzer (BLM-3607, MedBioTech, Russia) [9]. Parameters measured included the time to peak intensity (Tmax), maximum intensity (Imax), and the area under the curve (AUC) of CL. The enhancement of ADP-induced CL was evaluated as the ratio of the AUC of induced CL to that of spontaneous CL (Sind/Sspont) and was termed the activation index (AI).

ROS synthesis by platelets was determined using two CL indicators: lucigenin and luminol. Lucigenin does not penetrate cells and interacts specifically with superoxide anion radicals, reflecting the activity of membrane-bound NADPH oxidase (Nox2). In contrast, luminol penetrates cells and interacts with all ROS species [6, 7].

Statistical analysis was performed using IBM SPSS STATISTICS software (version 20.0). Continuous variables are presented as median (Me) with interquartile range [Q1; Q3]. Categorical data are expressed as absolute frequencies and relative frequencies (percentages). Between-group comparisons were made using the nonparametric Mann-Whitney U test for continuous variables and Pearson's chi-square test (χ^2) for categorical variables. A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The clinical and laboratory characteristics of the patients are presented in Table 1.

The groups of CHD patients with and without adverse cardiovascular events did not differ in terms of sex, age, clinical characteristics, or blood cell counts in the complete blood count performed before CABG. Significant between-group differences were observed in total cholesterol levels, with a trend toward significance for LDL-C levels prior to CABG in patients experiencing adverse cardiovascular events compared to those free from adverse cardiovascular events. Additionally, the duration of cardiopulmonary bypass

уровня общего холестерина и тенденция к увеличению уровня ЛПНП до КШ в группе пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями. Также при КШ длительность искусственного кровообращения (ИК) была значимо больше в группе пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями – 90 [66,5; 131,5] против 65,5 [31,75; 91,5] мин соответственно.

За весь период наблюдения у 16 пациентов (15,6%) выявлены комбинированные конечные точки. За 10 дней стационарного лечения у 10 пациентов развились нежелательные события (у 4 пациентов – периоперационный ИМ, у 6 пациентов – ОНМК). Через $23,3 \pm 7,6$ мес. выявлено 8 нежелательных кардиоваскулярных событий (из них: 1 – ОИМ, 3 – увеличение ФК стенокардии, 1 – повторная реваскуляризация, 2 – нарастание ФК сердечной недостаточности, 1 – сердечно-сосудистая смерть). При сравнении групп пациентов без и с совокупными неблагоприятными исходами до КШ выявлены значимые отличия по количеству агрегатов моноцит-тромбоцит (13,4 [5,9; 24,2] против 34,9 [19,05; 50,25] %, $p = 0,001$), ИФ агрегатов до КШ: нейтрофил тромбоцит, экспрессирующие Р-селектин (4,85 [2,99; 8,79] против 12,5 [5,09; 15,3] у.е., $p = 0,005$), ИФ моноцит-тромбоцит, экспрессирующие Р-селектин (4,27 [2,6; 7,76] против 9,53 [6,68; 14,8] у.е., $p = 0,006$).

В таблице 2 представлены результаты, полученные при сравнении двух групп пациентов с нежелательными событиями после КШ и без таковых, согласно основным параметрам ХЛ.

Медиана времени выхода на максимум индуцированной ХЛ тромбоцитов с добавлением люцегенина до КШ была меньше у пациентов с нежелательными явлениями по сравнению с пациентами без таковых (212 [53; 621] против 885 [257,75; 2087] с, $p = 0,027$). Также до КШ в группе с совокупными нежелательными сердечно-сосудистыми событиями меньше была медиана времени выхода на максимум спонтанной ХЛ нейтрофилов с люцегенином (847 [565; 1018] против 1355 [1065,5; 1898,5] с, $p = 0,017$). До КШ медиана ИА ХЛ нейтрофилов была выше в группе пациентов с нежелательными событиями (9 [2; 15] против 2 [2; 7], $p = 0,044$). По другим показателям ХЛ значимых отличий установлено не было.

Пациенты из группы с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями после КШ (на 10-е сут) имели большую медиану количества нейтрофил-тромбоцитарных агрегатов с экспрессией Р-селектина (92,3 [80; 99,29] против 75,7 [62,36; 90,54] %, $p = 0,027$) и значимо большую медиану ИФ нейтрофил-тромбоцитарных агрегатов (129 [95,8; 174] против 52,6 [18,975; 124], $p = 0,014$).

Обсуждение

Связь воспаления с тромбозом и нежелательными кардиоваскулярными событиями описана неоднократно [10]. Однако до конца не ясен молекулярно-клеточный механизм и не определены четкие маркеры сердечно-сосудистых событий. В данной статье мы провели комплексный анализ маркеров воспаления и межклеточного взаимодействия у пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями после КШ.

Коммуникация тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов происходит в организме постоянно, например, посредством молекулы клеточной адгезии – Р-селектина, выделяемого α -гранулами тромбоцитов с экспрессией на тромбоцитарной мембране и Р-селектин лиганда на поверхности лейкоцита. Согласно полученным данным

(CPB) was longer in the group with adverse events, at 90 [66.5; 131.5] minutes compared to 65.5 [31.75; 91.5] minutes, respectively.

During the observation period, 16 patients (15.6%) experienced composite endpoints. Within 10 days of hospitalization, 10 patients developed adverse events (4 cases of perioperative myocardial infarction and 6 cases of acute cerebrovascular events). At 23.3 ± 7.6 months of follow-up, 8 adverse cardiovascular events were identified (1 acute myocardial infarction, 3 cases of increased functional class of angina, 1 repeat revascularization, 2 cases of worsening functional class of heart failure, and 1 cardiovascular death).

Comparative analysis between patients without and with composite adverse outcomes prior to CABG revealed significant differences in: monocyte-platelet aggregates: 13.4% [5.9; 24.2] vs 34.9% [19.05; 50.25], $p = 0.001$; MFI of P-selectin-expressing neutrophil-platelet aggregates: 4.85 AU [2.99; 8.79] vs 12.5 AU [5.09; 15.3], $p = 0.005$; MFI of P-selectin-expressing monocyte-platelet aggregates: 4.27 AU [2.6; 7.76] vs 9.53 AU [6.68; 14.8], $p = 0.006$.

A comparison of the primary CL parameters between two groups of patients—those with adverse events after CABG and those without such events—yielded the following results. (Table 2).

The median time to peak lucigenin-induced platelet chemiluminescence before CABG was shorter in patients with adverse events compared to those without adverse events (212 s [53; 621] vs. 885 s [257.75; 2087], $p = 0.032$). Similarly, before CABG, the median time to peak spontaneous neutrophil chemiluminescence with lucigenin was shorter in the group with composite major adverse cardiovascular events (847 s [565; 1018] vs. 1355 s [1065.5; 1898.5], $p = 0.017$). Before CABG, the median neutrophil chemiluminescence activation index was higher in the group of patients with adverse events (9 [2; 15] vs. 2 [2; 7], $p = 0.044$). No significant differences were found in other chemiluminescence parameters.

Patients from the group with major adverse cardiovascular events after CABG (on day 10) had a higher median number of neutrophil-platelet aggregates expressing P-selectin (92.3% [80; 99.29] vs. 75.7% [62.36; 90.54], $p = 0.027$) and a significantly higher MRI of neutrophil-platelet aggregates (129 [95.8; 174] vs. 52.6 [18.975; 124], $p = 0.014$).

Discussion

The association between inflammation, thrombosis, and adverse cardiovascular events has been repeatedly described in the literature [10]. However, the molecular and cellular mechanisms, as well as precise markers of cardiovascular events, remain unclear. In this study, we conducted a comprehensive analysis of the markers of inflammation and intercellular interactions in patients with adverse cardiovascular events following CABG.

The communication between platelets, neutrophils, and monocytes occurs continuously in the body, mediated, for example, by the cell adhesion molecule P-selectin, which is released by platelet α -granules and expressed on the platelet membrane, and P-selectin ligand on the leukocyte surface. According to the obtained data, the number of monocyte-platelet aggregates expressing P-selectin on their

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца до коронарного шунтирования

Table 1. Clinical characteristics of patients with coronary artery disease before coronary artery bypass grafting

Показатель / Characteristic	Пациенты с ИБС и КШ, n = 102 / Patients with CHD and CABG, n = 102	Пациенты без нежела- тельных сердечно-сосу- дистых событий, n = 86 / Patients without adverse cardiovascular events, n = 86	Пациенты с нежела- тельными сердечно-сосу- дистыми событиями, n = 16 / Patients with adverse cardiovascular events, n = 16	p* / p-value*
Возраст, лет / Age, years	64 [60; 68]	64 [60; 68]	65 [56; 67]	0,381
Курение, % / Smoking, %	32,4	31,4	37,5	0,632
Стабильная стенокардия, % / Stable angina, %				
II ФК / II FC	44,1	44,2	43,8	0,974
III ФК / III FC	41,2	41,8	37,5	0,745
Сахарный диабет, % / Diabetes mellitus, %	28,4	26,7	37,5	0,381
Постинфарктный кардиосклероз, % / Post-infarction cardiosclerosis, %	63,7	61,6	75	0,085
Ожирение, % / Obesity, %	49,0	48,8	50	0,932
Двойная антитромбоцитарная терапия после КШ, % / Dual antiplatelet therapy after CABG, %	35,8	38,4	31,2	0,588
Время ИК, мин / CPB time, min	68 [50,25; 99]	65,5 [31,75; 91,5]	90 [66,5; 131,5]	0,003
Количество тромбоцитов до КШ, 10 ⁹ клеток/л / Platelet count before CABG, 10 ⁹ cells/l	229,5 [188; 260,5]	230,5 [191; 258,5]	201 [179,5; 251,5]	0,811
Количество моноцитов до КШ, % / Monocyte count before CABG, %	8,3 [6,5; 9,35]	8,35 [6,9; 9,3]	7,9 [6,15; 9,725]	0,785
Количество нейтрофилов, % / Neutrophil count, %	60,9 [54; 66,5]	60,9 [53,5; 66,4]	65,55 [58,93; 67,86]	0,364
СОЭ, мм в час / ESR, mm per hour	19,5 [11,3; 27,8]	19 [12; 30]	22 [9,3; 26]	0,840
СРБ, мг/л / CRP, mg/l				
До КШ / Before CABG	1 [0,1; 1,9]	1 [0,1; 2,4]	1 [0,15; 1,2]	0,532
После КШ (8–10-е сут) / After CABG (8–10 days)	50,4 [18,6; 95,5]	43,7 [18,5; 88,9]	72,5 [50,2; 123,83]	0,320
Уровень общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol level, mmol/l	4,43 [3,76; 5,6]	4,34 [3,73; 5,43]	4,88 [4,3; 6,68]	0,046
Уровень ЛПНП, ммоль/л / LDL-C level, mmol/l	2,5 [2,06; 3,27]	2,23 [1,99; 2,98]	2,79 [2,54; 3,47]	0,060
Уровень ЛПВП, ммоль/л / HDL-C level, mmol/L	1,27 [1,08; 1,41]	1,26 [1,07; 1,39]	1,39 [1,12; 1,54]	0,178
Уровень ТГ, ммоль/л / TG level, mmol/L	1,35 [0,95; 1,9]	1,38 [0,94; 2,06]	1,17 [1,07; 1,66]	0,830

Примечание: * значение *p* представлено для сравнения групп пациентов с нежелательными событиями и без них.
Note: *p-values are presented to compare patient groups with and without adverse cardiovascular events. CABG, coronary artery bypass grafting; CHD, coronary heart disease; FC, functional class; CBP, cardiopulmonary bypass; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein.

количество экспрессируемых Р-селектин на своей поверхности моноцит-тромбоцитарных агрегатов до КШ выше в группе с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями в послеоперационном периоде. Согласно имеющимся литературным данным, повышенный уровень растворимого в сыворотке крови Р-селектин связан с повышенным риском отсроченных больших (ИМ, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) сердечно-сосудистых событий у пациентов после реваскуляризации [6]. Также описана связь уровня Р-селектин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечно-сосудистой смертностью и внезапной сердечной смертью среди мужчин, находящихся на гемодиализе [11]. Доказано, что повышение концентрации Р-селектин в крови и его экспрессии на тромбоцитах и эндотелии способствует прогрессированию атеросклероза [12]. Однако такой маркер, как межклеточные агрегаты могут быть более чувствительным маркером нежелательных событий [13].

Образование ТЛА является одним из наиболее важных взаимодействий между тромбоцитами и лейкоцитами. У здоровых людей тромбоциты образуют агрегаты преимущественно с моноцитами (4,1–7,2%), а также с нейтрофилами (3,7–5,7%) и лимфоцитами (2,4–5,2%). [13]

В литературе ТЛА широко исследовались при сердечно-сосудистых заболеваниях. Уровень ТЛА, включая моноциты или нейтрофилы, был выше при симптоматической ИБС, ОКС по сравнению со здоровыми людьми

surface before CABG was higher in the group with adverse cardiovascular events in the postoperative period. Literature data also suggest that elevated levels of serum-soluble P-selectin are associated with an increased risk of delayed major cardiovascular events (MI, stroke, cardiovascular death) in patients after revascularization [6]. Moreover, the relationship between P-selectin levels and cardiovascular diseases, cardiovascular mortality, and sudden cardiac death has been described in men undergoing hemodialysis [11]. It has been shown that elevated P-selectin concentrations in the blood and its expression on platelets and endothelium contribute to the progression of atherosclerosis [12]. However, markers such as intercellular aggregates may serve as more sensitive indicators of adverse events [13].

The formation of platelet-leukocyte aggregates (PLAs) is one of the most critical interactions between platelets and leukocytes. In healthy individuals, platelets predominantly form aggregates with monocytes (4.1–7.2%), as well as with neutrophils (3.7–5.7%) and lymphocytes (2.4–5.2%) [13]. According to the results of this study, the pre-CABG MFI, reflecting P-selectin and membrane receptor expression on monocyte-platelet and neutrophil-platelet aggregates, postoperative (days 8–10) neutrophil-platelet aggregate MFI levels, significantly could influence on the risks of adverse cardiovascular events. It is likely that more active PLA complexes may lead to the activation of thrombosis in the postoperative period.

Таблица 2. Сравнение двух групп пациентов после коронарного шунтирования по основным параметрам хемилюминесценции

Показатель / Parameters	Пациенты без нежелательных сердечно-сосудистых событий / Patients without adverse cardiovascular events	Пациенты с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями / Patients with adverse cardiovascular events	p / p-value*
До КШ / Before CABG			
Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом			
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous Luminol-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	212,5 [51; 960]	51 [0; 133]	0,061
Imax, о.е. × 103	73 [63; 94,3]	79 [59,3; 119]	0,862
S, о.е. × с × 106	200200 [132500; 268625]	226700 [177200; 262600]	0,880
Индукцированная хемилюминесценция / ADP-Induced Luminol-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	129 [27; 884,25]	70 [51; 266]	0,528
Imax, о.е. × 103	74 [62,75; 91,25]	78 [62,75; 115,5]	0,853
S, о.е. × с × 106	217500 [156225; 285575]	248500 [144600; 261700]	0,792
ИА	1,084 [0,836; 1,529]	1,076 [0,830; 1,818]	0,736
Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцегенином			
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous Lucigenin-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	408 [80; 1234]	283 [70; 559]	0,340
Imax, о.е. × 103	66 [61; 76,5]	66 [60,5; 69]	0,530
S, о.е. × с × 106	204850 [130150; 261275]	177300 [94610; 226100]	0,246
Индукцированная хемилюминесценция / ADP-Induced Lucigenin-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	885 [257,75; 2087]	212 [53; 621]	0,027
Imax, о.е. × 103	67 [59,75; 78]	64 [58,3; 72,3]	0,284
S, о.е. × с × 106	227900 [131925; 273975]	203100 [118600; 238700]	0,215
ИА	1,0 [0,766; 1,455]	0,9223 [0,788; 1,345]	0,924
После КШ / After CABG			
Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом			
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous Luminol-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	102 [51; 460,5]	38,5 [0; 815]	0,363
Imax, о.е. × 103	72 [63,5; 104,5]	81 [63; 93]	0,897
S, о.е. × с × 106	218100 [142350; 269150]	185850 [142525; 331175]	0,974
Индукцированная хемилюминесценция / ADP-Induced Luminol-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	80 [0; 546,5]	89 [56; 661,75]	0,502
Imax, о.е. × 103	74 [63,5; 90,5]	71 [63; 90]	0,711
S, о.е. × с × 106	207300 [130900; 284150]	158450 [128850; 206525]	0,178
ИА	0,984 [0,694; 1,261]	0,884 [0,602; 1,140]	0,172
Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцегенином			
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous Lucigenin-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	399 [99; 1156]	563,5 [126,75; 1702]	0,515
Imax, о.е. × 103	64 [59; 77,5]	65 [60; 72]	0,914
S, о.е. × с × 106	199900 [151000; 252250]	196650 [176225; 222025]	0,739
Индукцированная хемилюминесценция / ADP-Induced Lucigenin-Dependent CL of Platelets			
Tmax, с	565 [260,5; 1451]	222 [75,5; 1274]	0,302
Imax, о.е. × 103	64 [59,5; 72]	64 [62; 78]	0,830
S, о.е. × с × 106	187000 [139350; 251350]	163400 [120400; 200850]	0,172
ИА	0,982 [0,601; 1,333]	0,992 [0,575; 1,098]	0,523

Примечание: ИА – индекс активации.

Note: * – p-values, CABG, coronary artery bypass grafting; CL, chemiluminescence; ADP, adenosine diphosphate; AI, activation index.

[14]. Аналогичным образом уровни агрегатов тромбоцитов-моноцитов были выше у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, нестабильной стенокардией, ОИМ по сравнению с пациентами с неангинозными болями [15]. Более того, повышенный процент ТЛА, содержащих моноциты, был связан с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий в популяции с ОКС с подъемом сегмента ST [15].

Опубликовано достаточно много данных о влиянии количества отдельных популяций клеток крови на ранние и отдаленные неблагоприятные исходы после КШ (нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, тромбоцит-лимфоцитарное, индекс системного воспаления (нейтрофил*тромбоцит / лимфоцит)) [16].

Доказано, что в процессе активации тромбоциты осуществляют усиленный синтез АФК ферментами, локализованными как на внешней цитоплазматической мембране, так и внутри клетки (в том числе в митохондриях) [17]. Для тромбоцитов АФК являются сигнальными и регуляторными молекулами, которые иницируют и модулируют их функциональную активность. Синтез АФК в нашем исследовании определен методом ХЛ. Выявлено отличие во времени достижения максимума индуцированной ХЛ тромбоцитов и время достижения максимума спонтанной ХЛ нейтрофилов с люцигенином до КШ – оно значительно меньше у пациентов с нежелательными явлениями по сравнению с пациентами без нежелательных событий. Более короткое время выхода на максимум ХЛ (у пациентов с нежелательными событиями) свидетельствует о том, что NADPH-оксидаза (Nox2) активируется быстрее и генерирует больше АФК за короткий промежуток времени. Это приводит к резкому увеличению концентрации АФК, что может превысить возможности антиоксидантных систем (например, супероксиддисмутазы, каталазы) и вызвать окислительный стресс. Возможно, у пациентов из группы без нежелательных событий лучше работают компенсаторные механизмы, способные сдерживать в последующем быстрый синтез АФК. Так, описана способность тромбоцита подавлять выработку АФК полиморфно-ядерными лейкоцитами и оказывать защитный эффект от токсического действия АФК [18].

С другой стороны, ранее описано, что у резистентных к АСК пациентов с ИБС до и после КШ по сравнению с чувствительными пациентами выявляется меньший уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами, вероятнее всего, вызванный разобщением в межклеточном взаимодействии [19]. Может быть нечто подобное происходит и у пациентов с высоким риском нежелательных событий. Однако, учитывая отсутствие отличий по другим параметрам ХЛ и размер выборки, серьезные выводы преждевременны.

Следующим компонентом комплексной оценки в данном исследовании был СРБ. Пациенты без нежелательных событий и с таковыми имели сопоставимо низкий дооперационный уровень СРБ, ввиду планового вмешательства в стационар госпитализировались стабильные пациенты, с компенсированными сопутствующими заболеваниями. После проведения КШ уровень СРБ повышался, однако также оставался сопоставимым внутри групп, хотя у пациентов из группы с нежелательными событиями уровень СРБ был выше, но разница не достигала статистической значимости. Возможно, уровень СРБ больше подвержен влиянию операционной травмы и может оказаться не таким чувствительным маркером имен-

In the literature, PLAs have been extensively studied in the context of cardiovascular diseases. Elevated PLA levels, including those containing monocytes or neutrophils, have been observed in symptomatic CHD and acute coronary syndrome (ACS) compared to healthy individuals [14]. Similarly, platelet-monocyte aggregate levels were higher in patients with STEMI, unstable angina, and acute myocardial infarction compared to patients with non-anginal pain [15]. Moreover, an increased percentage of PLAs containing monocytes has been associated with a higher risk of future cardiovascular events in the STEMI population [15].

Numerous published studies have investigated the influence of various blood cell populations on early and late adverse outcomes after CABG, including the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammation index (neutrophil*platelet/lymphocyte) [16].

It has been demonstrated that activated platelets exhibit increased ROS synthesis through enzymes located both on the outer cytoplasmic membrane and inside the cell (including within mitochondria) [17]. In platelets, ROS act as signaling and regulatory molecules that initiate and modulate their functional activity. In our study, ROS synthesis was determined using the chemiluminescence method. A difference was found in the time to peak induced platelet CL and time to peak spontaneous neutrophil CL with lucigenin before CABG - it was significantly shorter in patients with adverse events compared to patients without adverse outcomes. The shorter time to peak CL (in patients with adverse events) indicates that NADPH oxidase (Nox2) is activated faster and generates more reactive oxygen species (ROS) over a short period of time. This leads to a sharp increase in ROS concentration, which may exceed the capacity of antioxidant systems (e.g., superoxide dismutase, catalase) and cause oxidative stress. This may suggest that patients in the no-adverse-events group have better compensatory mechanisms capable of subsequently restraining rapid ROS synthesis. It has been described that platelets can suppress ROS production by polymorphonuclear leukocytes and provide a protective effect against the toxic impact of ROS [18].

On the other hand, previous studies have reported that CHD patients resistant to acetylsalicylic acid (ASA) show lower levels of superoxide radical synthesis by neutrophils and platelets both before and after CABG compared to ASA-sensitive patients. This is likely due to disruption in intercellular interactions [19]. A similar phenomenon might occur in patients at high risk of adverse events. However, considering the absence of differences in other chemiluminescence parameters and the sample size, definitive conclusions remain premature.

Another component of the comprehensive assessment in this study was CRP. Patients with and without adverse events had comparable low preoperative CRP levels, as stable patients with compensated comorbidities were hospitalized for the planned intervention in the hospital. After CABG, CRP levels increased but remained comparable between the groups. Although CRP levels were higher in the group with adverse events, the difference did not reach statistical significance. It is possible that CRP levels are more influenced by surgical trauma and may not be as sensitive a marker specifically after CABG as P-selectin levels and

но после КШ, как уровни Р-селектина и межклеточных агрегатов. Это согласуется с данными других авторов [5].

Еще одним фактором риска нежелательных событий после КШ может выступать время ИК. У пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями после КШ было значимо более продолжительное время ИК. Эти данные согласуются с результатами работ и других авторов [20]. Схема предполагаемого патогенеза увеличения рисков развития нежелательных явлений после КШ представлена на рисунке 1.

Ограничениями данного исследования являются его одноцентровый дизайн и небольшой размер выборки.

intercellular aggregates. This aligns with the findings of other authors [5].

Another predictor of in-hospital adverse events after CABG is the duration of cardiopulmonary bypass (CPB). Prolonged CPB duration is associated with an increased risk of adverse cardiovascular events in the early postoperative period. These findings are consistent with results reported by other authors [20]. The proposed pathogenesis of increased adverse event risks following CABG is shown in Figure 1.

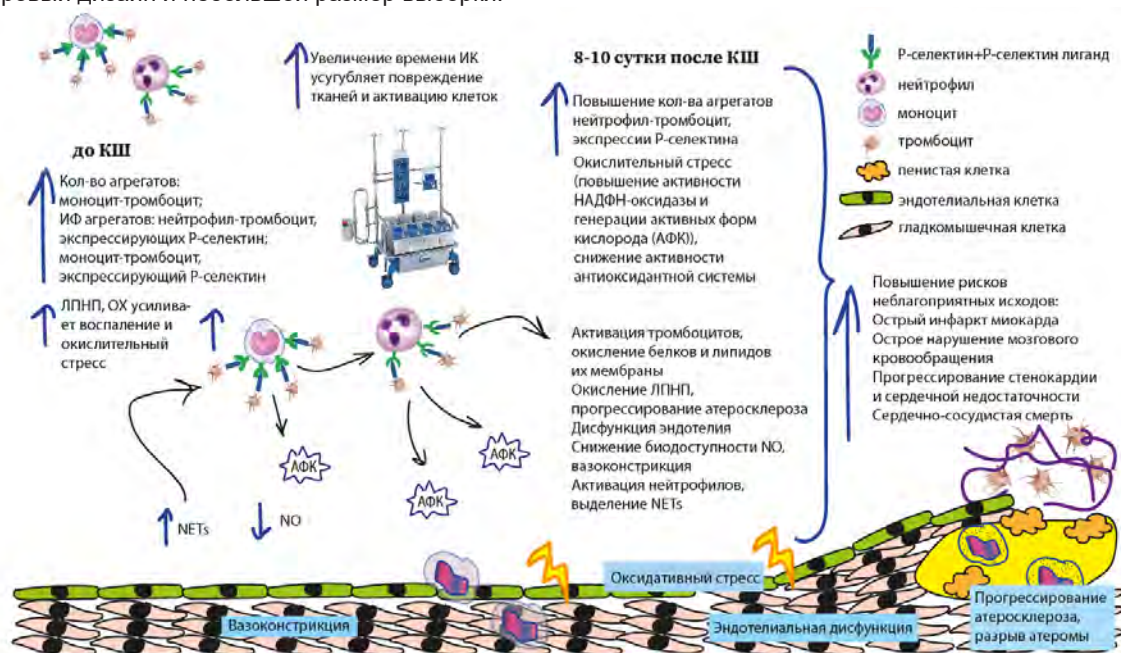


Рис. 1. Патогенетический механизм повышения рисков развития нежелательных событий после коронарного шунтирования

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, АФК – активные формы кислорода, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, NO – оксид азота, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, НАДФН-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза.

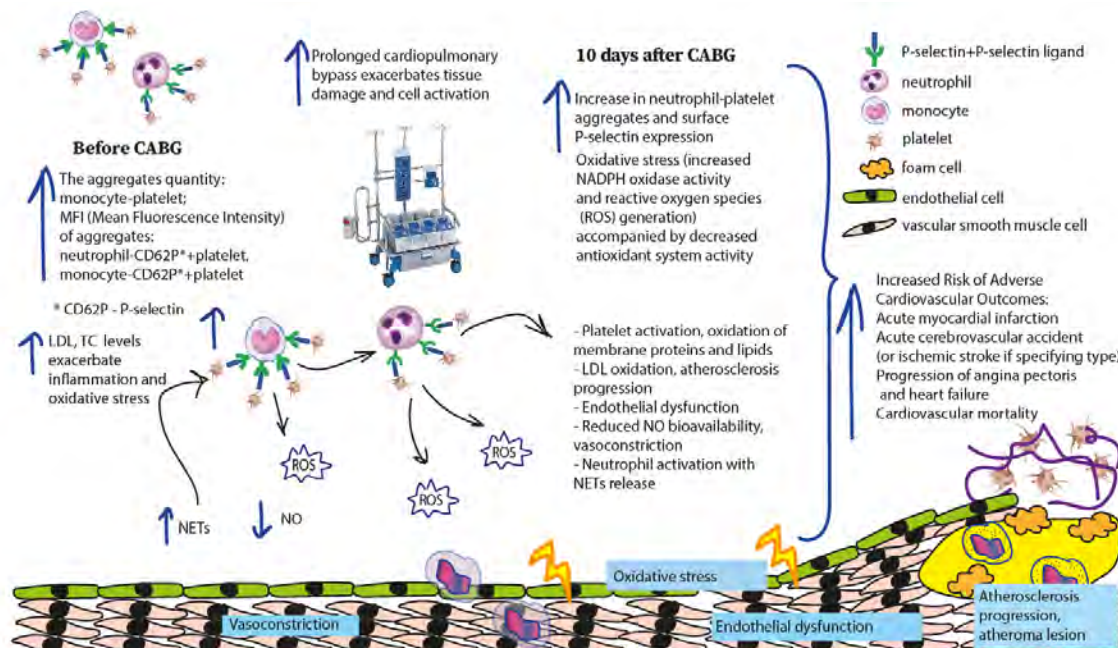


Fig. 1. Pathogenetic mechanism of elevated adverse event risks after CABG

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, CPB – cardiopulmonary bypass, ROS – reactive oxygen species, TC – total cholesterol, LDL – low-density lipoproteins, NO – nitric oxide, NETs – neutrophil extracellular traps, NADPH oxidase – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase.

Закключение

Таким образом, пациенты с комбинированными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями имеют большие показатели ИФ и большее количество тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов до и после КШ, более короткое время достижения максимума ХЛ тромбоцитов и нейтрофилов до КШ, более продолжительное время проведения ИК по сравнению с пациентами без нежелательных сердечно-сосудистых событий. Данные показатели могут быть рассмотрены как предикторы повышенного риска развития нежелательных событий после КШ в дальнейших исследованиях.

Литература / References

- Gaudino M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., et al. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2021;42(15):1433–1441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab096>
- Mauro M.S., Finocchiaro S., Calderone D., Rochira C., Agnello F., Scalia L. et al. Antithrombotic strategies for preventing graft failure in coronary artery bypass graft. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2024;57(4):547–557. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02940-5>
- Guida G.A., Angelini G.D. Pathophysiology and mechanisms of saphenous vein graft failure. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2022;37:32–37. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0133>
- Buxton B.F., Hayward P.A., Raman J., Moten S.C., Rosalion A., Gordon I. et al. RAPCO Investigators. Long-Term Results of the RAPCO Trials. *Circulation.* 2020;142(14):1330–1338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045427>
- Huang J.T., Sung S.H., Hsu C.P., Chiang C.E., Yu W.C., Cheng H.M. et al. TIMP-1 in the prognosis of patients who underwent coronary artery bypass surgery: a 12-year follow-up study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1226449. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1226449>
- Tscharre M., Vogel B., Tentzeris I., Freynhofer M., Rohla M., Wojta J. et al. Prognostic impact of soluble P-selectin on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb. Haemost.* 2019;119(2):340–347. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676563>
- Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A., Lüscher T.F., Mehta J.L. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(5):908–915. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz313>
- Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4442. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4442>
- Goncharov M.D., Grinshtein Y.I., Savchenko A.A., Kosinova A.A. Molecular-metabolic features of changes in platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease before and after coronary artery bypass grafting. *Russ. J. Cardiol.* 2021;26(6):4442. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4442>
- Савченко А.А., Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Монгуш Т.С., Косинова А.А. Анализ синтеза активных форм кислорода тромбоцитами больных ишемической болезнью сердца с помощью хемилюминесцентного метода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(4):535–538. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04924-4>
- Savchenko A.A., Goncharov M.D., Grinshtein Y.I., Gvozdev I.I., Mongush T.S., Kosinova A.A. Chemiluminescent analysis of reactive oxygen species synthesis by platelets from patients with coronary heart disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(4):535–538. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04924-4>
- Oikonomou E., Leopoulou M., Theofilis P., Antonopoulos A.S., Siasos G., Latsios G. et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: clinical and therapeutic

Conclusion

Therefore, patients experiencing combined adverse cardiovascular events exhibited significantly elevated fluorescence intensity and platelet-leukocyte aggregate counts (both pre- and post-CABG), significantly faster platelet and neutrophil chemiluminescence peaks pre-CABG, and longer CPB duration compared to event-free patients. These biomarkers can serve as predictors of increased post-CABG adverse event risk in subsequent investigations.

Study limitations: single-center design, small sample size.

- implications. *Atherosclerosis.* 2020;309:16–26. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027>
- Scialla J.J., Plantinga L.C., Kao W.H.L., Jaar B., Powe N.R., Parekh R.S. Soluble P-selectin levels are associated with cardiovascular mortality and sudden cardiac death in male dialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2011;33(3):224–230. <https://doi.org/10.1159/000324517>
 - Burger P.C., Wagner D.D. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood.* 2003;101(7):2661–2666. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2209>
 - Pluta K., Porębska K., Urbanowicz T., Gąsecka A., Olasińska-Wisniewska A., Targoński R. et al. Platelet-leucocyte aggregates as novel biomarkers in cardiovascular diseases. *Biology (Basel).* 2022;11(2):224. <https://doi.org/10.3390/biology11020224>
 - Loguinova M., Pinegina N., Kogan V., Vagida M., Arakelyan A., Shpektor A., et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2018;118(11):1969–1981. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673342>
 - Brambilla M., Camera M., Colnago D., Marenzi G., De Metrio M., Giesen P.L. et al. Tissue factor in patients with acute coronary syndromes: expression in platelets, leukocytes, and platelet-leukocyte aggregates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(5):947–953. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161471>
 - Dey S., Kashav R., Kohli J.K., Magoon R., ItiShri, Walian A. et al. Systemic immune-inflammation index predicts poor outcome after elective off-pump CABG: a retrospective, single-center study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021;35(8):2397–2404. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.092>
 - Джатдоева А.А., Проскурнина Е.В., Нестерова А.М., Дубинкин И.В., Гапонова Т.В., Обыденный С.И. и др. Митохондрии как источник супероксидного анион-радикалов тромбоцитах. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии.* 2017;(6):116–123.
 - Dzhatdоеva A.A., Proskurnina E.V., Nesterova A.M., Dubinkin I.V., Gaponova T.V., Obyedenny S.I. et al. Mitochondria as sources of superoxide anion radical in platelets. *Biol. Membr.* 2017;(6):116–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0233475517060056>
 - Jancinova V., Drabikova K., Petrikova M., Nosal R. Blood platelets decrease concentration of reactive oxygen species produced by polymorphonuclear leukocytes. *Bratisl. Lek. Listy.* 2004;105(7–8):250–255. PMID:15543845.
 - Гончаров М.Д., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С. Аспиринрезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(1):16–22. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-07>
 - Goncharov M.D., Savchenko A.A., Grinshtein Y.I., Gvozdev I.I., Kosinova A.A., Mongush T.S. Aspirin resistance as a result of impaired interaction of platelets and neutrophils in patients with coronary heart disease. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2021;17(1):16–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-07>
 - Mao Z., Zhong X., Yin J., Zhao Z., Hu X., Hackett M.L. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2015;357(1–2):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.07.006>

Информация о вкладе авторов

Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. разработали концепцию и протокол исследования, курировали сбор данных и редактировали окончательную версию рукописи; Савченко А.А. курировал выполнение хемилюминесцентного анализа; Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д. формировали когорту пациентов, наблюдали за ними в ходе терапии и собирали данные по конечным точкам; Косинова А.А., Гончаров М.Д. провели статистическую обработку данных, проанализировали их и написали первоначальный вариант рукописи; Мальцева А.Н. провела анализ литературных данных; Косинова А.А. выполнила перевод рукописи на английский язык. Все авторы одобрили окончательную версию рукописи для подачи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, обеспечивая её точность и достоверность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Косинова Александра Александровна, старший научный сотрудник, лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики, КНЦ СО РАН; доцент кафедры терапии, институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: tarskihhaa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7412-2516>.

Гринштейн Юрий Исаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: grinstein.yi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4621-1618>.

Мальцева Анна Николаевна, аспирант, кафедра терапии, институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: mn19np@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-7368-2423>.

Гончаров Максим Дмитриевич, соискатель кафедры терапии, институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, e-mail: adimax07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5583-7412>.

Монгуш Таира Семеновна, соискатель кафедры терапии, институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач-кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, e-mail: mongushts@krascor.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4530-8730>.

Савченко Андрей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; заведующий лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>.

Поступила 09.04.2025;
рецензия получена 30.07.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Information on author contributions

Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A. developed the concept and protocol of the study, supervised data collection, and edited the final version of the manuscript; Savchenko A.A. oversaw the performance of the chemiluminescence assay; Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D. established the patient cohort, monitored them during therapy, and collected data on endpoints; Kosinova A.A. and Goncharov M.D. performed statistical data processing, analyzed the data, and wrote the initial draft of the manuscript; Maltseva A.N. conducted the literature review; Kosinova A.A. translated the manuscript into English. All authors approved the final version of the manuscript for submission and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring its accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Alexandra A. Kosinova, Senior Research Scientist, Laboratory of Digital Controlled Medicines and Theranostics, KSC SB RAS; Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: tarskihhaa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7412-2516>.

Yuri I. Grinshtein, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: grinstein.yi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4621-1618>.

Anna N. Maltseva, Graduate Student, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: mn19np@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-7368-2423>.

Maxim D. Goncharov, Applicant, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU; Laboratory Physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: adimax07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5583-7412>.

Taira S. Mongush, Applicant, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU; Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: mongushts@krascor.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4530-8730>.

Andrey A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Physiology named after Prof. A.T. Pshonik, KrasSMU; Head of the Laboratory of Cellular-Molecular Physiology and Pathology, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>.

Received 09.04.2025;
review received 30.07.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-113-122>
УДК 616.12-005.4-002.2:577.126:612.015.1

Связи уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с размером адипоцитов эпикардиальной жировой ткани и метаболическими параметрами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Кошельская О.А., Нарыжная Н.В.,
Харитонов О.А., Связова Н.Н., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Суслова Т.Е.

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. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) рассматривается как независимый маркер сосудистого воспаления и прогрессирования атеросклероза. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) активно участвует в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) через модуляцию метаболизма. Потенциальная связь между уровнем Lp-PLA2, метаболическими параметрами и морфологией ЭЖТ у пациентов с ИБС остается неисследованной.

Цель исследования: изучить взаимосвязи между содержанием в крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, состоянием липидного, углеводного обменов и морфометрическими показателями эпикардиального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, у пациентов с документированной хронической ИБС.

Материал и методы. В исследование включены 217 пациентов с ИБС. В крови определяли концентрацию Lp-PLA2, сортилина, глюкагона, С-пептида, глюкозы, HbA1c, липидный профиль, измеряли толщину ЭЖТ. У 42 пациентов оценивали размер адипоцитов ЭЖТ и степень их гипертрофии. Пациентов разделили на две группы по уровню Lp-PLA2: группа 1 ($n = 205$) – с концентрацией не более 95-го перцентиля; группа 2 ($n = 12$) – выше 95-го перцентиля.

Результаты. У пациентов группы 2 выявлены более высокие уровни сортилина и глюкагона, увеличение толщины ЭЖТ, преобладание гипертрофированных адипоцитов. В группе 1 концентрация Lp-PLA2 статистически значимо коррелировала с концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), глюкозой, HbA1c, средним размером адипоцитов ЭЖТ и долей гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ. У мужчин группы 1 при наличии сахарного диабета концентрация Lp-PLA2 была статистически значимо взаимосвязана с индексом массы тела (ИМТ) и морфометрией ЭЖТ, у женщин группы 1 – с показателями липидного и углеводного обмена. Пациенты группы 1 со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был меньше 89 мкм.

Закключение. У пациентов с хронической ИБС уровень Lp-PLA2 связан с морфометрическими характеристиками эпикардиального жирового депо на клеточном и тканевом уровнях, а также с показателями липидного и углеводного обмена. Экстремально высокие концентрации Lp-PLA2 ассоциированы с увеличением толщины ЭЖТ, гипертрофией адипоцитов ЭЖТ, повышением уровней сортилина и глюкагона. Среди пациентов с умеренными значениями Lp-PLA2, в случае наличия крупных адипоцитов ЭЖТ, отмечен более высокий уровень С-пептида, а также выявлены гендерные различия: у женщин концентрация Lp-PLA2 была связана с параметрами липидного и углеводного обмена, у мужчин – с морфометрией эпикардиального жирового депо. Полученные данные подчеркивают значимость комплексной оценки системных и локальных метаболических маркеров, включая Lp-PLA2, для стратификации сердечно-сосудистого риска при ИБС.

Ключевые слова:	липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; эпикардиальная жировая ткань; ишемическая болезнь сердца; адипоциты; сортилин; глюкагон.
Финансирование:	работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043-1.

Соответствие этики:	исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие.
Для цитирования:	Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Харитоновна О.А., Связова Н.Н., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Суслова Т.Е. Связи уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с размером адипоцитов эпикардальной жировой ткани и метаболическими параметрами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):113–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-113-122

Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with epicardial adipose tissue adipocyte size and metabolic parameters in patients with coronary artery disease

Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V.,
Kharitonova O.A., Svazova N.N., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Suslova T.E.

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

Abstract

Introduction. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is considered to be an independent marker of vascular inflammation and atherosclerosis progression. Epicardial adipose tissue (EAT) actively participates in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) through modulation of metabolism. The potential links between Lp-PLA2 levels, metabolic parameters, and EAT morphology in patients with CAD remain unexplored.

Aim: To investigate the relationships between blood Lp-PLA2 content, lipid and glucose metabolism, and morphometric parameters of the epicardial fat depot assessed at the cellular and tissue levels in patients with established chronic CAD.

Material and Methods. The study included 217 patients with CAD. Blood concentrations of Lp-PLA2, sortilin, glucagon, C-peptide, glucose, HbA1c, and lipid profile were determined. EAT thickness was measured. In 42 patients, EAT adipocyte size and the degree of their hypertrophy were assessed. Patients were divided into two groups according to Lp-PLA2 level: group 1 ($n = 205$), with concentrations not exceeding the 95th percentile; group 2 ($n = 12$), with concentrations above the 95th percentile.

Results. Patients in group 2 had higher levels of sortilin and glucagon, increased EAT thickness, and a predominance of hypertrophied adipocytes. In group 1, Lp-PLA2 concentration correlated significantly with total cholesterol, C-LDL, glucose, HbA1c, mean EAT adipocyte size, and the proportion of hypertrophied cells. In men in group 1 with type 2 diabetes, Lp-PLA2 concentration was associated with BMI and EAT morphometry, whereas in women in group 1 with type 2 diabetes it was associated with lipid and glucose metabolism parameters. Group 1 patients with a mean EAT adipocyte size greater than 89 μm had higher blood levels of Lp-PLA2 and C-peptide compared with those with a mean EAT adipocyte size below 89 μm .

Conclusion. Lp-PLA2 level is closely related to the morphometric characteristics of the epicardial fat depot at both the cellular and tissue levels, as well as to lipid and glucose metabolism indices in patients with chronic CAD. Extremely high Lp-PLA2 concentrations are associated with increased EAT thickness, hypertrophy of EAT adipocytes, and elevated sortilin and glucagon levels. Among patients with moderate Lp-PLA2 values, the presence of large EAT adipocytes was accompanied by higher C-peptide levels, and sex differences were observed: in women, Lp-PLA2 concentration was linked to lipid and glucose metabolism parameters, whereas in men it was linked to EAT morphometry. These findings underscore the importance of comprehensive assessment of systemic and local metabolic markers, including Lp-PLA2, for cardiovascular risk stratification in CAD.

Keywords:

lipoprotein-associated phospholipase A2; epicardial adipose tissue; coronary artery disease; adipocytes; sortilin; glucagon.

Funding:	the study was carried out within the State assignment No. 122020300043-1.
Compliance with ethical standards:	the study complied with the Helsinki Declaration (2000) and Russian clinical regulations (Ministry of Health Order No. 266 from 19.06.2003). Ethical approval was obtained from Cardiology Research Institute, Tomsk NMRC Ethics Committee (protocol No. 210 from 02.18.2021). Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kharitonova O.A., Sviazova N.N., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Suslova T.E. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with epicardial adipose tissue adipocyte size and metabolic parameters in patients with coronary artery disease. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):113–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-113-122

Введение

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов) это кальций-независимая гидролаза с молекулярной массой 45 кДа, которая расщепляет глицерофосфолипиды с короткими или окисленными жирными кислотами в положении sn-2 и фактор активации тромбоцитов [1] и действует преимущественно на водорастворимые полярные фосфолипиды, подвергнутые перекисному окислению. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 рассматривается как независимый маркер прогрессирования атеросклероза [2, 3]. Ее уровень ассоциирован с неблагоприятным липидным профилем, а также с выраженностью воспаления у пациентов со стабильными и нестабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), включая больных с острым коронарным синдромом.

Патогенетической основой хронической ИБС является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по стенозированным коронарным артериям. Диагноз устанавливается на основании документированной ишемии миокарда с помощью нагрузочных проб или данных о ранее перенесенном инфаркте миокарда, или о наличии гемодинамически значимого стеноза по данным коронароангиографии. При хронической ИБС атеросклеротическое поражение коронарных артерий сочетается с дисфункцией эндотелия, микроциркуляторными нарушениями и хроническим вялотекущим воспалением, что создает основу для прогрессирования заболевания и развития острого коронарного синдрома.

Как известно, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) не является пассивным депо жира, а рассматривается как активный участник патогенеза ИБС благодаря своей способности выделять провоспалительные и профибротические медиаторы, а также оказывать воздействие на метаболические параметры и ремоделирование сосудов [4]. При хронической ИБС ЭЖТ претерпевает качественные и количественные изменения, которые коррелируют с тяжестью поражения коронарных артерий и сопутствующими метаболическими нарушениями. Согласно данным нашего исследования, гипертрофия адипоцитов ЭЖТ ассоциируется с повышением уровней провоспалительных цитокинов, а также с нарушением углеводного и липидного обмена, снижением уровня адипонектина и с более выраженным коронарным атеросклерозом [5]. И гипертрофия адипоцитов ЭЖТ, и повышение уровня Lp-PLA2 тесно связаны с воспалением, нарушением липидного и углеводного обмена, а также с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Для более глубокого понимания природы этих взаимосвязей пред-

ставляется важным анализ комплекса метаболических параметров, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена. Определение содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) позволяет объективно оценивать средний уровень глюкозы в крови в течение предшествующих 3–4 мес. В отличие от инсулина С-пептид обладает большей стабильностью в крови и позволяет оценить эндогенную секрецию инсулина и функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы даже на фоне проводимой инсулинотерапии. Дополнительную информацию о метаболическом статусе может предоставить оценка уровня глюкагона – контринсулярного гормона, который стимулирует продукцию глюкозы печенью за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза, а также участвует в метаболизме липидов, способствуя липолизу и окислению жиров. Сортилин как многофункциональный рецептор участвует одновременно в процессах липидного обмена и воспаления, и его роль как модулятора кардиометаболического риска в настоящее время активно изучается [15, 16].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что и морфофункциональные изменения ЭЖТ, и уровень Lp-PLA2 независимо друг от друга тесно связаны с дислипидемией, инсулинорезистентностью и системным воспалением при хронической ИБС. Однако характер их взаимодействия в контексте существующих метаболических нарушений остается неясным.

Цель: изучить взаимосвязи между содержанием в крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, состоянием липидного и углеводного обмена и морфометрическими показателями эпикардиального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, у пациентов с документированной хронической ИБС.

Материал и методы

Были обследованы 217 пациентов (м/ж: 122/95) в возрасте 41–82 лет с хронической ИБС. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, соответствующую клиническим рекомендациям по лечению хронической ИБС. На момент включения в исследование пациенты находились на указанной терапии не менее 3 мес. Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом также получали соответствующую сахароснижающую терапию. Основные группы назначенных препаратов с указанием частоты их применения представлены в таблице 1. Критериями исключения являлись острые сердечно-сосудистые события в течение последних 6 мес., хроническая болезнь почек выше стадии С3б (соответствует скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²), любое воспалительное заболевание, гематологические, он-

кологические и иммунные заболевания; сахарный диабет 1-го типа; отказ пациента от участия в исследовании.

Образцы венозной крови, взятой утром натощак (минимальный интервал голода составлял 10 ч) и через 2 ч после стандартного завтрака в вакуумные пробирки с активатором свертывания, после формирования сгустка центрифугировали (центрифуга ELMY CM-6M, Латвия) в течение 15 мин при 1000 g для получения сыворотки. Полученную сыворотку делили на аликвоты и хранили при температуре -40°C (морозильная камера SANYO MDF-U537D, Япония) до завершения набора материала для дальнейшего анализа. Для определения гликированного гемоглобина венозную кровь забирали в вакуумные пробирки с K2ЭДТА и хранили при температуре -40°C .

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации Lp-PLA2 (Cloud-Clone, Китай); С-пептида, инсулина натощак и постпрандиально (Monobind, США); глюкогона (Peninsula Laboratories International, США); сортилина (AVISERA BIOSCIENCE, США). Гексокиназным методом в сыворотке крови оценивали содержание глюкозы натощак и постпрандиально. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 с 501 (Roche Diagnostics, Япония). По формуле Фридвальда рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Концентрацию гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) определяли иммуно-турбидиметрическим методом в образцах цельной крови с помощью готовых наборов (Diasys, Германия).

У всех участников исследования ИБС документировали по данным комплексного клинико-инструментального обследования, включающего селективную коронароангиографию, которую выполняли на ангиографическом комплексе Cardioscop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens, Германия). Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали путем расчета индекса Gensini Score (GS).

Толщину ЭЖТ измеряли на неподвижном изображении в парастернальной проекции по длинной оси левого желудочка перпендикулярно свободной стенке правого желудочка, используя в качестве анатомического ориентира кольцо аорты, согласно методике, описанной G. Iacobellis (2003).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня Lp-PLA2 в сыворотке крови: группа 1 ($n = 25$) включала пациентов с концентрацией Lp-PLA2 не выше 95-го перцентиля, что соответствует нормальным и умеренно повышенным значениям, наблюдаемым у большинства обследованных; группа 2 ($n = 12$) формировалась из пациентов с Lp-PLA2 выше 95-го перцентиля (экстремально высокие концентрации). Выбор в качестве порогового значения 95-го перцентиля был основан на общепринятом статистическом подходе для выделения крайних значений в распределении признака. Очень высокие значения (экстремально высокие), попадающие в группу выбросов с точки зрения математической статистики, как правило, исключаются из анализа. Поскольку в нашем исследовании накопилось достаточно много выбросов, появилась возможность проанализировать особенности, характерные для данной группы пациентов. Для Lp-PLA2 не существует единых универсаль-

ных референсных значений, градация на «нормальную / умеренно повышенную» и «экстремально высокую» проводилась на основе анализа распределения внутри исследуемой группы. Определение «экстремально высокой» концентрации является авторским и применяется здесь для обозначения значений, статистически значимо отклоняющихся от основной массы данных. У 42 пациентов (м/ж: 31/11), имевших показания для проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), были получены интраоперационные экспланты ЭЖТ из ткани, окружающей проксимальные отделы правой коронарной артерии. Клетки жировой ткани выделяли в стерильных условиях в 0,1% растворе коллагеназы I типа (ПанЭко, Москва, Россия) в буфере Кребса – Рингера в течение 30–40 мин. Размер полученных адипоцитов оценивали с помощью световой микроскопии (Axio Observer.Z1, Carl Zeiss Surgical GmbH, Оберкохен, Германия), рассчитывали долю адипоцитов ЭЖТ размером более 100 мкм.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания количественных показателей использовали медиану и межквартильный промежуток (Me [Q1; Q3]). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости, n (%). С помощью критерия Манна – Уитни выявляли статистически значимые различия количественных показателей в двух независимых группах пациентов. Категориальные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Оценку взаимосвязи между количественными признаками осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для уточнения характера связи между уровнем Lp-PLA2 и размером адипоцитов ЭЖТ пациенты были разделены на тертили по значению размера адипоцитов. Сравнение уровня Lp-PLA2 между тертилями проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса, с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Концентрация Lp-PLA2 в группах 1 и 2, а также основные характеристики обследованных пациентов приведены в таблице 1. Клинико-анамнестические характеристики и назначенная кардиоактивная терапия у пациентов обследованных групп были сопоставимы. Исключение составляла толщина ЭЖТ, которая была больше в группе 2 (см. табл. 1). Пациенты в группе 2 имели статистическую тенденцию к более частому назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II ($p = 0,070$).

Концентрация ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП статистически значимо не различалась в выделенных группах (табл. 2). Пациенты группы 2 характеризовались более высокими значениями сортилина в крови ($p < 0,001$).

Концентрации глюкогона в крови у пациентов группы 2 были статистически значимо более высокими по сравнению с группой 1, в то время как по остальным показателям углеводного обмена не было зарегистрировано статистически значимых различий между группами (см. табл. 2).

При сравнении морфометрических характеристик

Таблица 1. Сравнительные клинические характеристики пациентов с разным уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2)
Table 1. Comparative clinical characteristics of patients with different levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Показатель	Группа 1, n = 205	Группа 2, n = 12	p
Lp-PLA2, нг/мл	52,4 [36,4; 65,7]	2627,8 [702,6; 8397,7]	0,000
Пол (мужчины / женщины)	116 (56,6) / 89 (43,4)	6 (50) / 6 (50)	0,810
Возраст, лет	64 [58; 67]	63 [57; 68]	0,813
Курение	79 (38,5%)	6 (50%)	0,560
Инфаркт миокарда в анамнезе	50 (24,4%)	5 (41,7%)	0,190
Нарушение толерантности к углеводам	31 (15,1%)	2 (16,7%)	0,575
Сахарный диабет 2-го типа	87 (42,4%)	3 (25%)	0,370
Длительность артериальной гипертензии, лет	15 [10; 20]	15 [10; 21]	0,710
Длительность ИБС, лет	4 [2; 9]	2 [1; 7]	0,123
Систолическое АД/ Диастолическое АД, мм рт. ст.	130 [120; 138] / 77 [70; 80]	121 [105; 136] / 72 [61; 76]	0,157 / 0,076
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 [27,7; 34,7]	30,1 [29,3; 33,3]	0,786
Окружность талии, см	104 [98; 114]	108 [99; 114]	0,625
Индекс Gensini Score, баллы	28 [12; 57]	20 [9; 42]	0,419
Толщина ЭЖТ, мм	5,1 [4,3; 7,4]	6,2 [5,9; 9,1]	0,043
Статины	205 (100%)	12 (100%)	1,000
БАБ	168 (82%)	11 (91,2)	0,710
иАПФ	109 (53,2%)	5 (41,7%)	0,570
АРА II	64 (31,2%)	7 (58,3%)	0,070
Диуретики	69 (33,7%)	4 (33,3%)	1,000
БКК	101 (49,3%)	8 (66,7%)	0,370
Препараты инсулина *	22 (25,3%)	1 (33,3%)	0,603
Метформин *	70 (80,5%)	2 (66,7%)	0,605
Производные сульфонилмочевины *	41 (47,1%)	0 (0%)	–

Примечание: * – данные по сахароснижающей терапии приведены только для пациентов с установленным сахарным диабетом, АД – артериальное давление, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с разным уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2)
Table 2. Carbohydrate and lipid metabolism characteristics of patients with different levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Показатель	Группа 1, n = 205	Группа 2, n = 12	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,94 [5,30; 7,30]	5,92 [5,34; 6,77]	0,686
Глюкоза постприанально, ммоль/л	7,64 [5,90; 10,0]	5,79 [5,51; 8,10]	0,159
HbA1c, %	6,3 [5,7; 7,2]	6,0 [5,8; 6,4]	0,308
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	7,5 [3,7; 13,2]	3,2 [2,7; 14,4]	0,235
Инсулин постприанально, мкМЕ/мл	20,3 [11,4; 32,6]	26,0 [11,9; 42,7]	0,479
С-пептид натощак, нг/мл	2,61 [1,95; 3,52]	2,86 [2,44; 3,70]	0,249
С-пептид постприанально, нг/мл	5,70 [3,71; 8,04]	6,95 [6,36; 8,06]	0,079
Глюкагон, пг/мл	171,2 [97,3; 261,0]	1090,7 [403,2; 1266,6]	< 0,001
ОХС, ммоль/л	4,03 [3,34; 4,98]	4,47 [3,36; 5,24]	0,514
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,20 [1,66; 2,83]	2,35 [1,90; 3,09]	0,472
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,89; 1,26]	1,10 [0,91; 1,19]	0,998
ТГ, ммоль/л	1,45 [1,09; 1,96]	1,40 [1,22; 2,38]	0,642
Сортилин, нг/мл	10,4 [4,2; 110,7]	11632,9 [729,3; 3792,3]	< 0,001

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

адипоцитов ЭЖТ у пациентов с разным уровнем Lp-PLA2 (n = 42) установлены статистически значимые межгрупповые различия. В группе 2 характеристики среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ составили 94,1 [91,1; 100,7] против 86,7 [79,9; 90,1] мкм (p = 0,014) и 33,4 [22,8; 55,6] против 13,6 [7,7; 18,6] % (p = 0,025) соответственно.

В группе 1 содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с концентрацией ОХС (r = 0,15; p = 0,028), ХС-ЛНП (r = 0,17; p = 0,013); глюкозы натощак (r = 0,20; p = 0,004), гликированного гемоглобина (r = 0,27; p < 0,001), а также со средним размером адипоцитов ЭЖТ и количеством адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм (r = 0,44;

p = 0,006 и r = 0,52; p = 0,001 соответственно). В группе 2 концентрация Lp-PLA2 в крови значимо коррелировала только с концентрацией сортилина (r = 0,62; p = 0,043).

При сравнении мужчин и женщин из группы 1 по уровню Lp-PLA2 различий выявлено не было. Однако в исследуемой группе женщины достоверно чаще страдали сахарным диабетом 2-го типа, чем мужчины (39 (53,8%) против 48 (33,6%); p = 0,003). Принимая во внимание неоднородность групп, было проведено сравнение мужчин с женщинами в зависимости от наличия сахарного диабета. Как в подгруппе без нарушений углеводного обмена, так и в подгруппе с установленным сахарным диабетом мужчины и женщины не различались по уровню Lp-PLA2,

исследуемым показателям липидного и углеводного обмена, морфометрическим характеристикам ЭЖТ, кардиоактивной и сахароснижающей терапии. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом обнаружены различия в статистически значимых корреляционных взаимосвязях Lp-PLA2 с другими изученными показателями. У мужчин группы 1 с сахарным диабетом содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,34$; $p = 0,034$), со средним размером адипоцитов ЭЖТ и количеством адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм ($r = 0,58$; $p = 0,039$ и $r = 0,57$; $p = 0,035$). В группе женщин с сахарным диабетом содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с концентрацией ТГ ($r = 0,27$; $p = 0,037$); глюкозы натощак ($r = 0,40$; $p = 0,002$), гликированного гемоглобина ($r = 0,44$; $p < 0,001$); и отрицательно коррелировало с концентрацией ХС-ЛВП ($r = -0,24$; $p = 0,047$).

Для проверки гипотезы о нелинейном характере выявленной взаимосвязи и определения порогового значения размера адипоцитов, ассоциированного с достоверным повышением уровня Lp-PLA2, пациенты группы 1 были разделены на три равные подгруппы (тертили) в соответствии со средним размером адипоцитов ЭЖТ (рис. 1). Пациенты первого и второго тертилей статистически значимо отличались от пациентов третьего тертиля ($p = 0,014$ и $p = 0,026$) по концентрации Lp-PLA2 в крови, у пациентов первого и второго тертилей статистически значимых различий концентрации Lp-PLA2 в крови не выявлено ($p = 0,568$). На этом основании для последующего анализа была сформирована объединенная группа пациентов с малым и средним размером адипоцитов (тертиль 1 + тертиль 2), которая сравнивалась с группой пациентов с наибольшим размером адипоцитов (тертиль 3).

Пациенты тертиля 3 по сравнению с объединенной группой (тертиль 1 + тертиль 2) кроме более высокого содержания Lp-PLA2 отличались также более высокими концентрациями С-пептида натощак и тенденцией к более высоким уровням глюкозы натощак (табл. 3). При этом частота встречаемости сахарного диабета (5 (33,3%) против 5 (20,1%), $p = 0,434$) и нарушения толерантности к углеводам (4 (26,7%) против 3 (12,5%), $p = 0,335$) между группами значимо не различалась, сахароснижающая терапия была сопоставима.

Обсуждение

Нами были проанализированы данные литературы относительно содержания в крови Lp-PLA2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определенно-го методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы того же производителя, что и в нашем исследовании. Так, в исследовании, проведенном на группе мужчин с коронарным атеросклерозом и без метаболических нарушений, концентрация Lp-PLA2 в крови составила 109,91 (66,58; 188,27) нг/мл, а в группе сравнения без ИБС – 74,04 (44,42; 98,89) нг/мл [7]. В другом исследовании пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом (включались как мужчины, так и женщины) концентрация Lp-PLA2 составила от 108,3 ± 156,6 до 141,3 ± 361,5 нг/мл в зависимости от типа конечной точки [8]. У пациентов с каротидным атеросклерозом уровень Lp-PLA2 в крови составлял 125,82 ± 29,59 нг/мл и выше по мере нарастания степени стенозирования сонных артерий [9]. В нашем исследовании у схожей когорты пациентов в группе 1 отмечались более низкие значения Lp-PLA2, что может быть связано с тем, что все обследо-

ванные пациенты принимали статины, в то время как в описанных выше исследованиях статинотерапия была либо критерием исключения, либо была назначена лишь части пациентов. Снижение Lp-PLA2 на фоне приема статинов, а также их сочетания с антагонистами рецепторов ангиотензина II было установлено в ряде исследований [10, 11]. Однако в нашем исследовании у пациентов группы 2 регистрировались экстремально высокие концентрации Lp-PLA2, несмотря на то, что все пациенты получали статинотерапию, а частота назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II демонстрировала тенденцию к увеличению по сравнению с группой 1. Медиана концентрации Lp-PLA2 была в 50 раз выше в группе 2 по сравнению с группой 1. Такой большой разброс значений позволяет предполагать влияние генетических полиморфизмов гена PLA2G7 на экспрессию липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в группе 2. В ходе исследования, посвященного изучению связи уровней Lp-PLA2 в сыворотке крови со всеми генотипами R92H (rs1805017), расположенными в экзоне 4 гена PLA2G7 на хромосоме 6, установлено, что лица с гомозиготным (AA) генотипом по полиморфизму R92H имеют значительно более высокий риск развития ИБС и более высокие уровни Lp-PLA2 в сыворотке крови по сравнению с лицами с генотипами дикого типа (GG) или гетерозиготными (GA) генотипами [12].

Ранее мы продемонстрировали, что между концентрацией Lp-PLA2 и средним размером адипоцитов ЭЖТ существует прямая корреляционная связь [6], а значимое увеличение толщины ЭЖТ у пациентов с экстремально высокими значениями Lp-PLA2 нами показано впервые. В настоящее время установлено, что адипоциты являются активными продуцентами Lp-PLA2 [13] – известного маркера сосудистого воспаления [1–3], а повышенный уровень активности Lp-PLA2 в крови был ассоциирован с увеличением объема висцеральной жировой ткани, оцененной методом компьютерной томографии [14], что может указывать на наличие связи между накоплением висцерального жира и воспалением / повреждением сосудов.

Мы впервые обнаружили, что группа пациентов с экстремально высокими концентрациями Lp-PLA2 характеризовалась максимально высокими концентрациями сортилина, которые коррелировали с уровнем Lp-PLA2. Сортилин – трансмембранный мультилигандный рецептор I типа, который относится к семейству рецепторов с доменом Vps10p, и его основная функция – транспортировка белков из аппарата Гольджи в секреторные везикулы и эндолизосомы. На поверхности клетки сортилин может действовать как рецептор для внеклеточных лигандов, которые могут инициировать сигнальные каскады или транспортироваться внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Благодаря взаимодействию с разнообразными белками внутри и вне клеток сортилин регулирует многие метаболические пути (в том числе липидный обмен за счет участия в формировании липопротеинов в печени), а также участвует в патологических процессах развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и нейродегенерации [15]. Отсутствие отличий групп пациентов с разным уровнем Lp-PLA2 по показателям липидного спектра позволяет предположить, что рост уровня сортилина в крови осуществляется за счет повышения его синтеза вне печени. В настоящее время нет работ, демонстрирующих меха-

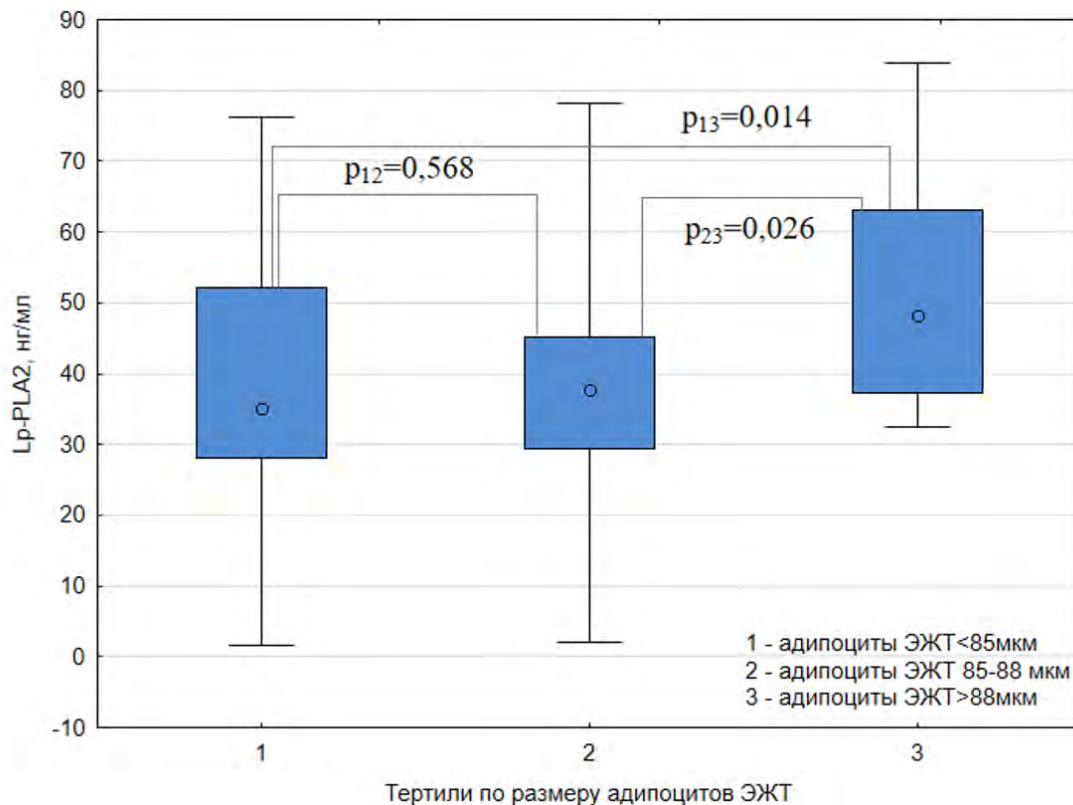


Рис. 1. Концентрация липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 у пациентов группы 1 в подгруппах тертилей среднего размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Fig. 1. Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels of group 1 patients stratified by EAT adipocyte size tertiles

Таблица 3. Показатели липидного, углеводного обмена и содержание соритина у пациентов группы 1, разделенных на тертили по среднему размеру адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Table 3. Lipid and glucose metabolism parameters and sortilin levels of group 1 patients stratified by EAT adipocyte size tertiles

Показатель	Тертили 1+2 по среднему размеру адипоцита ЭЖТ, n = 26	Тертиль 3 по среднему размеру адипоцита ЭЖТ, n = 13	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,0]	6,21 [5,5; 8,0]	0,069
Глюкоза постприандиально, ммоль/л	6,44 [5,3; 7,9]	6,8 [5,7; 9,4]	0,511
HbA1c, %	5,9 [5,7; 6,5]	6,1 [6,0; 6,6]	0,283
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	3,53 [1,91; 8,63]	3,75 [2,66; 5,40]	0,679
Инсулин постприандиально, мкМЕ/мл	17,40 [11,05; 22,84]	11,40 [9,27; 19,28]	0,181
С-пептид натощак, нг/мл	2,20 [1,79; 2,74]	2,92 [2,26; 3,33]	0,033
С-пептид постприандиально, нг/мл	5,30 [3,81; 6,15]	6,33 [4,27; 7,20]	0,391
Глюкагон, пг/мл	100,3 [87,7; 240,9]	190,6 [109,4; 257,4]	0,139
ОХС, ммоль/л	3,85 [3,25; 4,81]	4,00 [3,01; 4,31]	0,862
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,98 [1,74; 2,52]	2,17 [1,50; 2,42]	0,544
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,04 [0,87; 1,18]	0,96 [0,83; 1,31]	0,644
ТГ, ммоль/л	1,17 [0,89; 1,72]	1,66 [1,14; 2,11]	0,106
Соритин, нг/мл	10,4 [5,4; 39,6]	45,7 [7,3; 172,0]	0,211

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

низмы взаимосвязи Lp-PLA2 и соритина, однако оба биомаркера участвуют в процессах воспаления и метаболизма липидов. В экспериментальных исследованиях на культуре моноцитов человека показано, что экспрессия обоих биомаркеров может усиливаться под действием окисленных липопротеинов низкой плотности [16, 17]. С другой стороны, мультилигандность соритина позволяет допустить вероятность того, что он может принимать участие в связывании и элиминации избытка фосфолипазы, циркулирующей в крови.

Кроме высоких значений соритина в группе пациентов с экстремально высокими концентрациями Lp-PLA2

отмечалось высокое содержание глюкагона в крови, несмотря на отсутствие различий в уровне других показателей углеводного обмена и доле пациентов с сахарным диабетом. Высокий уровень глюкагона в крови связывают с низкой чувствительностью к инсулину как натощак, так и после приема пищи [18]. Более высокая активность Lp-PLA2 ассоциируется с большей инсулинорезистентностью и повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа [13]. Таким образом, высокие концентрации глюкагона в крови за счет развития инсулинорезистентности могут влиять на гиперэкспрессию Lp-PLA2.

Взаимосвязи с показателями липидного спектра, полученные в группе с нормальными и умеренно повышенными значениями Lp-PLA2, аналогичны представленным в других исследованиях [10, 13] и согласуются с тем, что синтез фосфолипазы данного типа стимулируют преимущественно окисленные липопротеины [17].

В исследовании Dallas Heart Study было установлено, что концентрация Lp-PLA2 в крови у мужчин выше, чем у женщин [19]. В нашем исследовании различий в концентрации Lp-PLA2 в группе с нормальными и умеренно повышенными значениями фосфолипазы в зависимости от пола выявлено не было. Обнаруженные различия в корреляционных взаимосвязях при наличии нарушений углеводного обмена позволяют предполагать возможные гендерные особенности взаимосвязи концентрации Lp-PLA2 с метаболическими процессами. Выявленные ассоциации у женщин с установленным сахарным диабетом 2-го типа указывают на связь Lp-PLA2 с углеводным и липидным обменом, у мужчин – на связь с выраженностью ожирения и размером адипоцитов ЭЖТ, что может отражать различия в патогенетических механизмах кардиометаболических нарушений у представителей разных полов при наличии нарушений углеводного обмена. Обнаруженные у мужчин взаимосвязи отражают известные половые различия в распределении и метаболизме жировой ткани. У мужчин, как правило, наблюдается большая склонность к висцеральному типу ожирения, что связано с более крупными адипоцитами и повышенным риском метаболических нарушений [20].

В нашем исследовании пациенты со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был менее 89 мкм. При этом среди пациентов с крупными адипоцитами ЭЖТ количество пациентов с установленным сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам было сопоставимо с таковым у пациентов с более мелкими адипоцитами ЭЖТ. Поскольку содержание в крови С-пептида отражает секрецию эндогенного инсулина, его повышение указывает на то, что гипертрофия адипоцитов ЭЖТ ассоциирована с нарушением углеводного обмена и развитием инсулинорезистентности. Установлено, что адипоциты являются активными продуцентами Lp-PLA2, что связано с повышением в крови уровня окисленных липопротеинов низкой плотности [13] и окисленных свободных жирных кислот, развитием воспалительных изменений в сосудистой стенке и прогрессированием атеросклероза [1]. Таким образом, выявленное нами повышение уровней Lp-PLA2 и С-пептида у пациентов с более крупными адипоцитами ЭЖТ свидетельствует о взаимосвязи морфологических изменений жировой ткани с системными метаболическими нарушениями и активацией низкоинтенсивного воспаления в организме. Известно, что инсулинорезистентность и системное воспаление способны нарушать регуляцию липидного обмена и дифференцировку адипоцитов, что может приводить к увеличению их размера. С другой стороны, адипоциты являются активными продуцентами адипокинов и цитокинов, в том числе системного действия. Таким образом, между размером адипоцитов ЭЖТ, инсулинорезистентностью и воспалением существует двусторонняя связь, которая может способствовать прогрессированию кардиометаболических осложнений у пациентов с хронической ИБС.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: малочисленность группы пациентов с экстремально высокими значениями липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и группы пациентов с полученными интраоперационными эксплантами ЭЖТ; определение биомаркеров только в крови.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с хронической ИБС уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 связан с морфометрическими показателями эпикардального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, а также с показателями липидного и углеводного обмена. Экстремально высокие концентрации Lp-PLA2 ассоциированы с гипертрофией эпикардальных адипоцитов и избыточной аккумуляцией эпикардального жирового депо в виде увеличения толщины ЭЖТ, а также с повышением уровня сортилина и глюкагона, что может отражать активацию воспалительных и метаболических процессов. В группе с умеренными значениями Lp-PLA2 при наличии сахарного диабета 2-го типа выявлены гендерные различия: у женщин Lp-PLA2 ассоциирована преимущественно с показателями углеводного и липидного обмена, тогда как у мужчин – со средним размером адипоцитов ЭЖТ и выраженностью ожирения, что отражает различные патогенетические механизмы кардиометаболических нарушений в зависимости от пола. Пациенты со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был меньше. Полученные результаты демонстрируют тесную взаимосвязь между нарушениями морфометрических характеристик эпикардального жирового депо на клеточном и тканевом уровнях, вероятным наличием прогрессирующей инсулинорезистентности и вялотекущим системным воспалением, что обосновывает необходимость комплексной оценки как системных маркеров метаболизма, так и степени аккумуляции жировой ткани для стратификации сердечно-сосудистого риска при ИБС.

Литература / References

1. Khan S.A., Ilies M.A. The phospholipase A2 superfamily: Structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:1353. <https://doi.org/10.3390/ijms24021353>
2. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калужин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):50–60. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60>
3. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kaljuzhin V.V., Tarasov N.I., Shilov S.N., Berezikova E.N. et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(2):50–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60>
4. Zhang Q., Zhang Q.Q., He J.J., Dong S.Q., Lu Y. Association of 25-hydroxyvitamin D, lipoprotein-associated phospholipase A2 and asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2024;212:111681. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111681>
5. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(9):593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>

5. Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Kologrivova I.V., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Boshchenko A.A. Hypertrophy and insulin resistance of epicardial adipose tissue adipocytes: Association with the coronary artery disease severity. *Biomedicines*. 2021;9(1):64. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010064>
6. Kologrivova I.V., Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kravchenko E.S., Kharitonova O.A. et al. Association of epicardial adipose tissue adipocytes hypertrophy with biomarkers of low-grade inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with coronary artery disease. *Biomedicines*. 2023;11(2):241. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020241>
7. Ragino Y.I., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Chernyak E.I., Morozov S.V., Shakhshneider E.V. et al. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J. Med. Biochem.* 2020;39(1):46–53. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0010>
8. Tsai H.Y., Wu Y.W., Tseng W.K., Leu H.B., Yin W.H., Lin T.H. et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021;120(1, Pt 3):728–736. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.007>
9. Wang X., Li S., Liu C., Zhao J., Ren G., Zhang F. et al. High expression of PLA2G2A in fibroblasts plays a crucial role in the early progression of carotid atherosclerosis. *J. Transl. Med.* 2024;22(1):967. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05679-6>
10. Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Лавров А.Г., Насрашвили Н.В. Взаимосвязь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с риском развития кардиоваскулярных событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(4):13–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-13-20>
 Teplyakov A.T., Svarovskaya A.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Lavrov A.G., Nasrashvili N.V. relationships between the levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and the risk of cardiovascular events, evaluation of efficacy of preventive therapy with statins. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(4):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-13-20>
11. Rizo C.V., Liberopoulos E.N., Tellis C.C., Florentin M., Elisaf M.S., Telepis A.D. Combining rosuvastatin with sartans of different peroxisome proliferator-activated receptor- γ activating capacity is not associated with different changes in low-density lipoprotein subfractions and plasma lipoprotein-associated phospholipase A2. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011;9(3):217–223. <https://doi.org/10.1089/met.2010.012>
12. Luqman H., Mohammed N., Mohan I., Saibaba K., Satish O., Bhaskar M. et al. Unveiling the synergy of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and PLA2G7 gene polymorphism (rs1805017) as key determinants of coronary artery disease risk and severity: implications for early intervention. *Cureus*. 2024;16(11):e74045. <https://doi.org/10.7759/cureus.74045>
13. Jackisch L., Kumsaiyai W., Moore J.D., Al-Daghri N., Kyrou I., Barber T.M. et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia*. 2018;61:1155–1166. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4558-6>
14. Srinivasa S., Fitch K., Torriani M., Zanni M., Defilippi C., Christenson R. et al. Relationship of visceral and subcutaneous adipose depots to markers of arterial injury and inflammation among individuals with HIV. *AIDS*. 2019;33:229–236. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002060>
15. Conlon D.M. Role of sortilin in lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2019;30(3):198–204. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000598>
16. Lv Y., Yang J., Gao A., Sun S., Zheng X., Chen X. et al. Sortilin promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis through lysosomal degradation of ATP-binding cassette transporter A1 protein. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2019;51(5):471–483. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz029>
17. Zheng H., Cui D., Quan X., Yang W., Li Y., Zhang L. et al. Lp-PLA2 silencing protects against ox-LDL-induced oxidative stress and cell apoptosis via Akt/mTOR signaling pathway in human THP1 macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;477(4):1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.022>
18. Chen X., Maldonado E., DeFronzo R.A., Tripathy D. Impaired suppression of glucagon in obese subjects parallels decline in insulin sensitivity and beta-cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(5):1398–1409. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab019>
19. Brilakis E.S., Khara A., McGuire D.K., See R., Banerjee S., Murphy S.A. et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):110–115. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.010>
20. Karastergiou K., Smith S.R., Greenberg A.S., Fried S.K. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biol. Sex. Differ.* 2012;3(1):13. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>

Информация о вкладе авторов

Кравченко Е.С. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение лабораторных исследований, статистический анализ и интерпретация данных, написание и подготовка рукописи к публикации; Кологривова И.В. – проведение лабораторных исследований и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи; Кошельская О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи и окончательное утверждение рукописи для публикации; Нарыжная Н.В. – разработка концепции и проведение экспериментальных исследований, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации; Харитонов О.А. – получение клинических данных, внесение в рукопись правок; Связова Н.Н. – проведение, анализ и интерпретация данных эхокардиографического исследования; Андреев С.Л. – получение интраоперационного материала, интерпретация данных; Марголис Н.Ю. – статистический анализ и интерпретация данных, коррекция рукописи; Суслова Т.Е. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kravchenko E.S. – study concept and design, laboratory research, statistical analysis and interpretation of data, writing and preparation of the manuscript for publication; Kologrivova I.V. – laboratory research and data interpretation, critical revision of the essential intellectual content of the manuscript; Koshelskaya O.A. – study concept and design, manuscript editing and final approval of the manuscript for publication; Naruzhnaya N.V. – study concept and experimental research, critical revision of the essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication; Kharitonova O.A. – collection of clinical data, manuscript editing; Sviazova N.N. – conducting, analysis and interpretation of echocardiographic data; Andreev S.L. – collection of intraoperative samples, data interpretation; Margolis N.Yu. – statistical analysis and data interpretation, manuscript revision; Suslova T.E. – study concept, rationale for the manuscript, critical revision of the essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

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

Сведения об авторах

Кравченко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nikonovaes@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ikolgrivova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4537-0008>.

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: koshel@live.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6679-1269>.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Харитоновна Ольга Анатольевна, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2818-5882>.

Связова Наталья Николаевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anselen@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Марголис Наталья Юрьевна, канд. техн. наук, специалист по биомедицинской статистике, отдел координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nmargolis@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8890-9814>.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Поступила 20.08.2025;
рецензия получена 30.10.2025;
принята к публикации 31.10.2025.

Information about the authors

Elena S. Kravchenko, Junior Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nikonovaes@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Irina V. Kolgrivova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ikolgrivova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4537-0008>.

Olga A. Koshelskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: koshel@live.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6679-1269>.

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

Olga A. Kharitonova, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2818-5882>.

Natalia N. Sviazova, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: anselen@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Natalia Yu. Margolis, Cand. Sci. (Techn.), Specialist in Biomedical Statistics, Department for Coordination of Scientific and Educational Activities, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nmargolis@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8890-9814>.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Received 20.08.2025;
review received 30.10.2025;
accepted for publication 31.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130>
УДК 616.12-008.46-002.2-005.4:575.174.015.3

Ассоциация полиморфизмов C7028T, G3010A, G9055A митохондриальной ДНК и тяжести течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза

Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А.

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. Распространенные полиморфизмы митохондриальной ДНК (мтДНК) могут влиять на интенсивность клеточного дыхания и продукцию активных форм кислорода. Избыточное количество активных форм кислорода приводит к окислительному стрессу, который способствует развитию многофакторных заболеваний. Можно ожидать, что полиморфизмы мтДНК могут выступить как кандидатные локусы риска развития или прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизмов мтДНК C7028T, G3010A и G9055A с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В выборку включены 97 пациентов в возрасте 63 (58; 68) лет. Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) диагностирован у 74 (76,3%) пациентов. Выполнены стандартные клинико-инструментальные методы исследования. Определены полиморфизмы мтДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Выявлено, что среди пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) аллель 7028T встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов с сохраненной и низкой ФВ (78,9 против 34,3% и 34,9%, $p = 0,002$). При низкой ФВ среди пациентов с дилатацией правого предсердия (ПП) частота аллеля 7028C составила 8 (44,4%), аллеля 7028T – 10 (55,6%); без дилатации – 20 (80,0%) и 5 (20,0%) ($p = 0,024$). Отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010A и параметрами, характеризующими тяжесть течения ХСН. Но частота аллеля 3010A была меньше среди пациентов с потребностью в диуретической терапии, чем среди лиц, не принимавших диуретики (8,6 против 30,8%, $p = 0,005$). Только у 3 (3,1%) больных установлен аллель 9055A.

Заключение. Среди пациентов с ХСН ишемического генеза выявлена ассоциация полиморфизма C7028T мтДНК с фенотипом ХСН с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ), при низкой ФВ – с дилатацией ПП. Полиморфизм G3010A мтДНК продемонстрировал ассоциацию с частотой применения диуретических препаратов.

Ключевые слова:	митохондриальная ДНК; полиморфизм; хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса; ишемическая болезнь сердца.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-00009).
Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 241 от 09.03.2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.
Для цитирования:	Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Ассоциация полиморфизмов C7028T, G3010A, G9055A митохондриальной ДНК и тяжести течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130

Association of mitochondrial DNA C7028T, G3010A, G9055A polymorphisms and the severity of chronic heart failure of ischemic genesis

Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A.

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

Abstract

Introduction. Common mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphisms can affect the intensity of cellular respiration and the production of reactive oxygen species. Excessive amounts of reactive oxygen species lead to oxidative stress, which contributes to the development of multifactorial diseases. It can be expected that mtDNA polymorphisms can act as candidate risk loci for the development or progression of cardiovascular pathology.

Aim: To evaluate the association of mtDNA polymorphisms C7028T, G3010A and G9055A with the severity of chronic heart failure (CHF) in patients with ischemic heart disease.

Material and Methods. The sample included 97 patients aged 63 (58; 68) years. A history of myocardial infarction was diagnosed in 74 (76.3%) patients. Standard clinical and instrumental research methods were performed. The mtDNA polymorphisms were determined using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. It was found that among patients with a moderately reduced ejection fraction, the 7028T allele was found 2 times more often than among patients with preserved and reduced ejection fraction (EF) (78.9% versus 34.3% and 34.9%, $p = 0.002$). In patients with low EF and right atrial dilation, the frequency of the 7028C allele was 8 (44.4%), the 7028T allele – 10 (55.6%); without dilation – 20 (80.0%) and 5 (20.0%) ($p = 0.024$). There was no association between the G3010A polymorphism and parameters characterizing the severity of CHF. However, the frequency of 3010A substitution was lower among patients requiring diuretic therapy than among those not taking diuretics (8.6% vs. 30.8%, $p = 0.005$). Only 3 patients (3.1%) were identified with the 9055A allele.

Conclusion. Among patients with CHF of ischemic genesis, an association of mtDNA C7028T polymorphism with a heart failure phenotype with a moderately reduced left ventricular EF and in group with low EF with right atrial dilation was revealed. The mtDNA G3010A polymorphism was associated with a diuretic prescription.

Keywords:

mitochondrial DNA; polymorphism; chronic heart failure; ejection fraction; ischemic heart disease.

Funding:

the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 23-75-00009).

Compliance with ethical principles:

the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No 241 from 09.03.2023). Informed consent was obtained from all patients.

For citation:

Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A. Association of mitochondrial DNA C7028T, G3010A, G9055A polymorphisms and the severity of chronic heart failure of ischemic genesis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):123–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130>

Введение

Известно, что митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует белки, необходимые для процесса окислительного фосфорилирования, а также рибосомные и транспортные РНК. Некодирующая область мтДНК (контрольный регион) содержит регуляторные элементы для инициации и окончания транскрипции. Полиморфизмы мтДНК могут не только приводить к аминокислотным заменам и функциональным изменениям, но и определять скорость репликации и транскрипции мтДНК, влиять на уровни аденозинтрифосфата (АТФ) и активных форм кислорода, экспрессию ядерных генов, скорость роста клеток и поведение клеток [1].

Исследования полиморфизмов мтДНК указывают на

их различную роль в формировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [2]. В частности, в патогенезе атеросклероза существенную роль играет окислительный стресс, который возникает в результате нарушения различных физиологических процессов, одним из которых является производство активных форм кислорода в митохондриях. Показано, что окислительный стресс может приводить к эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. В свою очередь, ишемическое повреждение миокарда ведет к нарушению функции митохондрий, что вызывает усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов за счет накопления свободных радикалов [5].

В исследовании, проведенном на выборке здоровых мужчин европеоидной расы, установлено, что гаплогруппы

группа H митохондриальной ДНК связана с повышенным уровнем поглощения кислорода [6], что является показателем более эффективной работы дыхательной цепи. Однако в этой же работе выявлены более высокий уровень окислительного повреждения митохондрий в биоптатах мышц в гаплогруппе H и положительная корреляция между уровнем поглощения кислорода и окислительным повреждением митохондрий. В другом исследовании принадлежность генотипа мтДНК к гаплогруппе H, характеризующейся заменой G2706A или T7028C в гене 16S рПНК, за исключением H1 (характеризуется дополнительной заменой G3010A в том же гене), рассматривается как возможный фактор риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) после инфаркта миокарда (ИМ) [7].

Высокоэнергетическая сердечная деятельность в значительной степени зависит от эффективной работы АТФ-синтазы, катализирующей реакцию переноса иона водорода из межмембранного пространства в матрикс митохондрий с образованием молекулы АТФ. Указывается, что даже в том случае, когда основной причиной сердечно-сосудистой патологии не являются первичные митохондриальные заболевания, связанные с мтДНК, замены в нуклеотидной последовательности генов АТФ-синтазы могут выступить в качестве возможных факторов, модифицирующих риск прогрессирования болезни [8].

Большое внимание уделено полиморфным вариантам гена MT-ATP6, кодирующего субъединицу, которая формирует протонную пору. Существуют различия в патофизиологических механизмах, индуцируемых разными заменами в гене MT-ATP6. Например, вариант m.8993T>G чаще всего приводит к повышению мембранного потенциала митохондрий, что свидетельствует о том, что протонная пора не позволяет разрядиться протонному градиенту и вызывает нарушение синтеза АТФ. Напротив, у пациентов с вариантом m.9185T>C наблюдается снижение мембранного потенциала митохондрий, что свидетельствует о нерегулируемом высвобождении протонов, происходящем через протонную пору [9]. Указывается на ряд вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 10]. В частности, есть данные, что полиморфизм G9055A (Ala177Thr) в гене MT-ATP6, характеризующий гаплогруппу K, связан с риском внезапной сердечной смерти¹.

Можно ожидать, что за счет влияния на энергетический метаболизм полиморфизмы мтДНК могут выступить в качестве кандидатных локусов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель настоящего исследования: оценка ассоциации полиморфизмов мтДНК C7028T, G3010A и G9055A с тяжестью течения ХСН у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Проведено поперечное аналитическое исследование в выборке пациентов с ХСН ишемического генеза, поступивших на обследование в специализированный кардиологический стационар. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 241 от 09.03.2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В выборку включены 97 человек, среди них 86 (88,7%) мужчин и 11 (11,3%) женщин, постоянно проживающих на территории Томской области (все участники исследования европеоидной расы). Возраст пациентов в выборке составил 63 (58; 68) года. У всех включенных в исследование лиц диагностирована ИБС в виде стенокардии напряжения или перенесенного ИМ давностью не менее 6 мес. на момент включения в исследование. Перенесенный в анамнезе ИМ диагностирован у 74 (76,3%) пациентов. Медиана возраста на момент развития первого ИМ составила 57 (54; 66) лет. У всех пациентов диагностировалась артериальная гипертензия, контролируемая медикаментозно, и дислипидемия. Кроме того, у 42 (43,3%) пациентов выявлено ожирение, у 27 (27,8%) участников исследования зарегистрирована фибрилляция предсердий.

Критерии включения в исследование: наличие ХСН, атеросклеротические бляшки 70% и более в двух или трех крупных коронарных артериях, решение кардиокоманды о проведении аортокоронарного шунтирования, подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отказ от реваскуляризации или участия в исследовании, необходимость дополнительных кардиохирургических вмешательств помимо аортокоронарного шунтирования, наличие онкологического заболевания в активной стадии, наличие имплантированных устройств, тяжелой почечной дисфункции (расчетная скорость клубочковой фильтрации СКД-EPI < 30 мл/мин/1,73 м²), инфильтративных заболеваний сердца, острых инфекций и обострения хронических соматических заболеваний, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы.

В рамках госпитализации осуществлялось комплексное обследование пациентов, в том числе сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр, инструментальное обследование, включавшее электрокардиографию и эхокардиографию на аппарате экспертного класса Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США), выполненную одним квалифицированным специалистом. Диагностика ХСН проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) выставлялся в соответствии с дистанцией, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой. Классификация ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) соответствовала современным клиническим рекомендациям. Проведено стандартное общеклиническое лабораторное обследование, в том числе выполнено исследование уровня N-терминального пропептида мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP (Biomedica GmbH, Австрия).

На момент поступления фармакологический анамнез пациентов был следующим: 76 (78,4%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы – 80 (82,5%), статины – 84 (86,6%), блокаторы кальциевых каналов – 17 (17,5%) пациентов; антиагрегантная терапия ранее была назначена 62 (63,9%) пациентам, антикоагулянты получали 43 (44,3%)

¹ Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Голубенко М.В., Бабушкина Н.П. и др. Способ определения высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца. Патент на изобретение RU 2804657 С1, 03.10.2023. Заявка № 2022133214 от 19.12.2022.

пациента. Кроме того, 15 (15,5%) участников исследования принимали антиаритмические препараты. Более чем половина пациентов – 58 (59,8%) нуждалась в назначении диуретической терапии для контроля симптомов ХСН. В рамках текущей госпитализации проведена коррекция лекарственной терапии в соответствии с современными рекомендациями, в том числе с назначением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Образцы периферической венозной крови забирались в пробирку с антикоагулянтом К2 (3) ЭДТА в процедурном кабинете в соответствии со стандартной операционной процедурой. Из образцов крови выделена тотальная ДНК с помощью спин-колонок согласно протоколу производителя (Biolabmix, Россия), проведена оценка качества выделенной ДНК спектрофотометрическим методом по отношению A260/A280 (NanoVue, Heaithcare Bio-Science, Швеция), которое варьировало в пределах от 1,6 до 1,9. Образцы ДНК до дальнейшего исследования хранили при температуре -80°C в низкотемпературном морозильнике на базе ЦКП «Медицинская геномика» (<https://www.tnmc.ru/ckp/>). Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Постановку ПЦР и последующий ПДРФ-анализ для каждой пробы проводили дважды для контроля результатов. Каждая постановка реакции включала отрицательный контрольный образец.

ПЦР проводили с использованием праймеров (табл. 1), синтезированных ООО «ДНК-Синтез» (Россия), в объеме смеси 25 мкл (образец ДНК 1 мкл (40–200 нг), праймеры 2 мкл (2,5 пмоль) каждого). Программа термоцикла для проведения ПЦР: начальная денатурация – 95°C , 5 мин; 38 циклов: 95°C – 30 с; $56\text{--}58^{\circ}\text{C}$ – 30 с; 72°C – 1 мин; завершающая элонгация – 72°C , 5 мин.

ПДРФ-анализ ампликонов осуществляли со специально подобранными рестриктазами (ООО «СибЭнзайм», Россия). Процедуру выполняли при оптимальных температурных условиях для фермента (согласно информации от производителя) в течение 12 ч. Смесь для проведения процедуры рестрикции включала в себя амплификат (10 мкл), рестрикционный буфер, поставляемый с ферментом (1,2 мкл), 1 е. а. фермента, вода до итогового объема рестрикционной смеси в 12 мкл.

Проверку качества полученных продуктов ПЦР и разделение продуктов рестрикции осуществляли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в качестве интеркалирующего агента. Для оценки длины фрагментов рестрикции использовали ДНК маркер Step50 plus (Biolabmix, Россия). Визуализацию и регистрацию полученных результатов проводили в ультрафиолетовом спектре на системе гель-документации «BlueCube 300» (Serva, Германия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ SPSS версия 17,0 (IBM, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот n (%). Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me ($Q1$; $Q3$). Для сравнения количественных данных использовали критерий Краскела – Уоллиса (для сравнения трех и более независимых выборок) и U -критерий Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок). При множественных сравнениях применяли поправ-

ку Бонферрони. Уровень значимости различий принимали как $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой выборке ФК I ХСН установлен у 7 (7,2%) пациентов, ФК II – у 52 (53,6%), ФК III – у 38 (39,2%) пациентов. ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) диагностирована у 35 (36,1%) пациентов, с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) – у 19 (19,6%), с низкой ФВ (ХСНнФВ) – у 43 (44,3%) пациентов. Во всей выборке уровень NT-proBNP составил 270,5 (174,2; 408,6) пг/мл.

Аллель 7028С мтДНК обнаружен у 55 (56,7%), 7028Т – у 42 (43,3%) пациентов. Аллель 3010G выявлен у 80 (82,5%), 3010А – у 17 (17,5%) пациентов; аллель 9055G и 9055Ау 94 (96,9%) и у 3 (3,1%) больных соответственно.

Проведен анализ ассоциации между полиморфизмами мтДНК и основными клиническими параметрами включенных в исследование пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

При анализе полиморфизма С7028Т выявлены различия в частоте встречаемости замены между пациентами с разной величиной ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов с ХСНунФВ аллель 7028Т встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов с сохраненной и низкой ФВ ($p = 0,006$ и $p = 0,003$ при попарном сравнении). В то же время частота аллеля 7028Т была почти в 2 раза выше у пациентов с дилатацией правого предсердия (ПП) по сравнению с больными, имевшими нормальные размеры ПП ($p = 0,050$). Напротив, носители аллеля 7028С характеризовались более ранним возрастом развития первичного ИМ ($p = 0,009$).

Вместе с тем в исследуемой выборке отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010А и клиническими параметрами (см. табл. 2). Однако среди пациентов, которым требовалось назначение диуретической терапии, было меньше носителей аллеля 3010А (5 (8,6%)), чем среди пациентов, не нуждавшихся в применении диуретиков (12 (30,8%)) ($p = 0,005$). В группах пациентов, принимавших диуретики и не нуждавшихся в них, как и в общей выборке пациентов, полиморфизм G3010А не показал значимой связи с рассматриваемыми параметрами, перечисленными в таблице 2.

Аллель 9055А (G9055А) выявлен у 3 пациентов: это мужчины, перенесшие в анамнезе ИМ, все имели ФК II ХСН и сохраненную ФВ (64, 60, 57%), синусовый ритм, согласно данным электрокардиографии. Только один пациент из трех имел дилатацию левого предсердия (ЛП), других структурных изменений камер сердца у пациентов не диагностировано. В связи с малым числом носителей аллеля 9055А статистический анализ по клиническим показателям между носителями разных аллелей не проводился.

Группы пациентов с разной величиной ФВ ЛЖ ожидаемо значительно различались по клиническим параметрам, инструментальным данным и медикаментозной терапии. Так, в группе с ХСНсФВ было меньше пациентов с перенесенным в анамнезе ИМ, чем в группе с ХСНунФВ и ХСНнФВ (19 (54,3%), 14 (73,7%), 41 (95,3%) пациент соответственно, $p < 0,001$). Только в группе с ХСНнФВ были случаи дилатации правого желудочка (ПЖ) ($p = 0,047$). В свою очередь в группе с ХСНсФВ было меньше пациентов с потребностью в диуретической терапии (12 (34,3%) против 13 (68,4%) при ХСНунФВ и 33 (76,7%) – при ХСНнФВ, $p = 0,001$).

Таблица 1. Структура праймеров, рестриктазы и длина фрагментов рестрикции**Table 1.** Structure of primers, restriction enzymes and length of restriction fragments

Полиморфизмы и праймеры	Рестриктаза	Длина продукта ПЦР	Длина фрагментов рестрикции
G3010A F: 5'ACGACCTCGATGTTGGATCAGGACATCGC3' R: 5' GAAGCCGCTTTGTGAAGTAGG 3'	BspFNI (Bsh1236I)	187	+ :17+170 - :187
C7028T F: 5' AAGCAATATGAAATGATCTG 3' R: 5' CGTAGGTTTGGTCTAGG 3'	AluI	242	+ :137+30+75 - :167+75
G9055A F: 5' CCTAGCCATGGCCATCCCCTTATGAGC 3' R: 5' GGCTTACTAGAAGTGTGAAAAC 3'	BstH2I	356	+ :228+128 - :356

Примечание: (+) / (–) – появление / отсутствие сайта рестрикции.

В связи с этим проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфизмов с клиническими параметрами в группах пациентов с разной величиной ФВ. И в группе с ХСНсФВ, и в группе с ХСНунФВ отсутствовала статистически значимая связь исследуемых полиморфизмов мтДНК с рассматриваемыми параметрами.

Но у пациентов в группе с ХСНнФВ обнаружена ассоциация полиморфизма C7028T с дилатацией камер сердца. Так, среди пациентов с дилатацией ПП частота аллеля 7028С составила 8 (44,4%), аллеля 7028Т – 10 (55,6%); у пациентов без дилатации ПП – 20 (80,0%) и 5 (20,0%) соответственно ($p = 0,024$). Кроме того, при ХСНнФВ среди пациентов с дилатацией ПЖ частота аллеля 7028С составила 1 (20,0%), аллеля 7028Т – 4 (80,0%), у пациентов без дилатации ПЖ – 27 (71,1%) и 11 (28,9%) ($p = 0,043$).

Именно для группы с ХСНнФВ оказалась характерна связь полиморфизма G3010A с потребностью в применении диуретической терапии: среди пациентов, не принимавших диуретики, частоты аллелей 3010G и 3010A составили 6 (60,0%) и 4 (40,0%) соответственно, а среди пациентов с потребностью в диуретиках – 30 (90,9%) и только 3 (9,1%) ($p = 0,040$).

Обсуждение

Известно, что при ХСН внутриклеточные изменения в кардиомиоцитах характеризуются в том числе нарушением структуры и функции митохондрий, которые составляют примерно 35% объема кардиомиоцитов. Нарушение метаболизма и / или морфологии митохондрий отрицательно влияет на жизнеспособность и выживаемость кардиомиоцитов в физиологических и патологических условиях [11]. Функциональная состоятельность митохондрий зависит от наличия нарушений в мтДНК, количественных (например, изменение числа копий мтДНК и делеции) и качественных (например, разрывы нитей, точечные мутации и окислительное повреждение). При этом относительно непатогенные, распространенные в европейской популяции варианты мтДНК, потенциально могут влиять на функцию митохондриального генома и кодируемых им белков.

В исследуемой выборке пациентов с ХСН мы проанализировали связь носительства трех полиморфизмов мтДНК с клиническими параметрами. Выявлена более высокая частота аллеля 7028Т среди пациентов с ХСНунФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ и ХСНнФВ ($p = 0,002$). В группе с ХСНнФВ аллель 7028Т встречался реже у пациентов без дилатации ПП и чаще при дилатации ПП ($p = 0,024$). Кроме того, при ХСНнФВ среди пациентов с дилатацией ПЖ аллель 7028Т также преобла-

дал ($p = 0,043$). Но в то же время носители аллеля 7028С отличались более ранним возрастом первичного ИМ ($p = 0,009$). Тем не менее, в группах с разной ФВ данная ассоциация не установлена. Возможно, влияние полиморфизма C7028T проявляется по-разному на начальных этапах развития ИБС и при ХСН, что может быть связано с особенностями энергетического метаболизма и тяжести окислительного стресса.

Полиморфизм C7028T, как и A2706G, характеризует гаплогруппу Н, которая, согласно данным других исследователей [6], отличается более высоким уровнем поглощения кислорода по сравнению с другими гаплогруппами, в особенности J, что, с одной стороны, может быть преимуществом в тканях с высокими энергетическими потребностями, таких как миокард, но с другой стороны, приводит к более выраженному окислительному повреждению митохондрий. В свою очередь окислительный стресс приводит к дальнейшему повреждению клеток. В отличие от гаплогруппы Н, гаплогруппа J характеризуется меньшим окислительным повреждением митохондрий [6], что сопряжено с накоплением его в группах пожилых людей в определенных популяциях [12]. Предполагается [13], что более эффективная работа дыхательной цепи, выгодная на раннем этапе развития человечества, становится фактором риска в современных условиях, для которых характерен избыток калорий в пище и недостаток физической активности.

В других исследованиях также показана связь гаплогруппы Н с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлена связь полиморфизма A2706G с нарушениями ритма сердца и риском внезапной сердечной смерти: группа пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией отличалась более высокой частотой аллеля 2706А мтДНК, чем группа без устойчивой желудочковой тахикардии (44,3 против 23,1%, $p = 0,015$) [14]. Частота гаплогруппы Н у мужчин с сочетанием ИБС и ХСН с ФК не меньше II по NYHA была выше, чем у мужчин в общей популяции г. Томска. В этой работе в общей выборке больных ИБС ($n = 175$, 90% мужчин, средний возраст – $55,4 \pm 7,8$ года) частота гаплогруппы Н составила 44,57%, гаплогруппы Н1 – 9,14%; в популяционной выборке жителей г. Томска ($n = 424$, 54% мужчин, средний возраст – 47 ± 10 лет) частота гаплогруппы Н составила 38,68%, гаплогруппы Н1 – 12,03% [7].

В исследуемой нами выборке отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010A и клиническими параметрами, характеризующими тяжесть течения ХСН. В других исследованиях [7, 14] также не выявлено значимых ассоциаций с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, в нашей выборке ча-

Таблица 2. Полиморфизмы C7028T, G3010A и клинические параметры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Table 2. C7028T, G3010A polymorphisms and clinical parameters in patients with chronic heart failure

Параметр	C7028T		p	G3010A		p
	7028C	7028T		3010G	3010A	
Мужчины	50 (58,1)	36 (41,9)	0,42	71 (82,6)	15 (17,4)	0,95
ИМ, да/нет	42 (56,8) 13 (56,5)	32 (43,2) 10 (43,5)	0,98	60 (81,1) 20 (87,0)	14 (18,9) 3 (13,0)	0,52
Количество перенесенных ИМ: 1/2 и более	30 (51,7) / 12 (75,0)	28 (48,3) / 4 (25,0)	0,09	47 (81,0) / 13 (81,3)	11 (19,0) / 3 (18,7)	0,73
Возраст первичного ИМ	54 (44; 57)	58 (54; 65)	0,009	55 (48; 63)	55 (49; 58)	0,60
ХСН ФК I / II / III	4 (57,1) / 27 (51,9) / 24 (63,2)	3 (42,9) / 25 (48,1) / 14 (36,8)	0,59	7 (100) / 40 (76,9) / 33 (86,8)	0 / 12 (23,1) / 5 (13,2)	0,27
ХСНсФВ / ХСНунФВ / ХСНнФВ	23 (65,7) / 4 (21,1) / 28 (65,1)	12 (34,3) / 15 (78,9) / 15 (34,9)	0,002	28 (80,0) / 16 (84,2) / 36 (83,7)	7 (20,0) / 3 (15,8) / 7 (16,3)	0,94
ФВ ЛЖ, %	39,0 (31,5; 62,5)	44,5 (34,0; 55,0)	0,88	44,0 (32,5; 62,0)	46,0 (30,0; 55,0)	0,83
КСО, мл	96 (44; 140)	82 (60; 128)	0,98	87 (45; 134)	96 (53; 123)	0,93
КДО, мл	159 (115; 211)	146 (118; 192)	0,92	151 (116; 203)	155 (130; 191)	0,89
ИС ЛЖ	0,58 (0,55; 0,62)	0,59 (0,56; 0,65)	0,34	0,59 (0,55; 0,63)	0,59 (0,58; 0,65)	0,52
Пик Е, см/с	71 (59; 88)	80 (63; 97)	0,18	72 (62; 94)	86 (62; 96)	0,67
Пик А, см/с	71 (52; 86)	70 (48; 85)	0,90	70 (51; 84)	72 (46; 90)	0,68
Е/А	0,94 (0,74; 1,64)	1,11 (0,86; 2,09)	0,40	1,04 (0,77; 1,77)	1,02 (0,68; 1,95)	0,69
Гипертрофия ЛЖ, да/нет	20 (52,6) 35 (59,3)	18 (47,4) 24 (40,7)	0,52	32 (84,2) 48 (81,4)	6 (15,8) 11 (18,6)	0,72
Дилатация ЛП, да/нет	24 (48,0) 31 (66,0)	26 (52,0) 16 (34,0)	0,07	41 (82,0) 39 (83,0)	9 (18,0) 8 (17,0)	0,90
Дилатация ЛЖ, да/нет	30 (54,5) 25 (59,5)	25 (45,5) 17 (40,5)	0,62	46 (83,6) 34 (81,0)	9 (16,4) 8 (19,0)	0,73
Дилатация ПП, да/нет	10 (40,0) 45 (62,5)	15 (60,0) 27 (37,5)	0,050	21 (84,0) 59 (81,9)	4 (16,0) 13 (18,1)	0,82
Дилатация ПЖ, да/нет	1 (20,0) 54 (58,7)	4 (80,0) 38 (41,3)	0,16	3 (60,0) 77 (83,7)	2 (40,0) 15 (16,3)	0,21
Ожирение, да/нет	26 (61,9) 29 (52,7)	16 (38,1) 26 (47,3)	0,37	36 (85,7) 44 (80,0)	6 (14,3) 11 (20,0)	0,46
ФП, да/нет	15 (55,6) 40 (57,1)	12 (44,4) 30 (42,9)	0,89	22 (81,5) 58 (82,9)	5 (18,5) 12 (17,1)	0,87
Общий холестерол, ммоль/л	3,9 (3,2; 4,7)	4,2 (3,7; 5,2)	0,22	4,0 (3,4; 4,7)	4,2 (3,7; 5,3)	0,36
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,59 (1,14; 2,22)	1,40 (0,99; 1,94)	0,38	1,46 (1,04; 2,10)	1,79 (1,14; 2,51)	0,24
ЛПНП, ммоль/л	2,14 (1,60; 3,00)	2,54 (1,70; 3,50)	0,21	2,34 (1,61; 3,01)	2,99 (2,06; 3,28)	0,39
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,94; 1,27)	1,03 (0,84; 1,19)	0,40	1,04 (0,91; 1,24)	0,95 (0,81; 1,14)	0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,2; 6,9)	5,7 (5,1; 6,5)	0,81	5,6 (5,2; 6,6)	6,0 (5,1; 6,8)	0,59
NT-proBNP, пг/мл	278 (167; 416)	255 (203; 375)	0,85	271 (174; 411)	255 (203; 334)	0,76
Диуретики, да/нет	33 (56,9) 22 (56,4)	25 (43,1) 17 (43,6)	0,96	53 (91,4) 27 (69,2)	5 (8,6) 12 (30,8)	0,005
Ингибиторы АПФ, да/нет	41 (53,9) 14 (66,7)	35 (46,1) 7 (33,3)	0,26	62 (81,6) 18 (85,7)	14 (18,4) 3 (14,3)	0,79
β-блокаторы, да/нет	45 (56,2) 10 (58,8)	35 (43,8) 7 (41,2)	0,79	68 (85,0) 12 (70,6)	12 (15,0) 5 (29,4)	0,09
Статины, да/нет	48 (57,1) 7 (53,9)	36 (42,9) 6 (46,1)	0,87	70 (83,3) 10 (76,9)	14 (16,7) 3 (23,1)	0,41
ААТ, да/нет	37 (59,7) 18 (51,4)	25 (40,3) 17 (48,6)	0,44	52 (83,9) 28 (80,0)	10 (16,1) 7 (20,0)	0,54
Антикоагулянты, да/нет	25 (58,1) 30 (55,6)	18 (41,9) 24 (44,4)	0,82	34 (79,1) 46 (85,2)	9 (20,9) 8 (14,8)	0,48
Антиаритмики, да/нет	9 (60,0) 46 (56,1)	6 (40,0) 36 (43,9)	0,79	12 (80,0) 68 (82,9)	3 (20,0) 14 (17,1)	0,73
Блокаторы КК, да/нет	9 (52,9) 46 (57,5)	8 (47,1) 34 (42,5)	0,72	14 (82,4) 66 (82,5)	3 (17,6) 14 (17,5)	0,98

Примечание: качественные данные представлены в виде *n* (%), количественные данные представлены в виде *Me* (*Q1*; *Q3*); ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ – ХСН с низкой фракцией выброса, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ИС – индекс сферичности, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ФП – фибрилляция предсердий, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ААТ – антиагрегантная терапия, КК – кальциевые каналы.

стота носительства аллеля 3010A оказалась значительно ниже среди пациентов, принимавших диуретики, чем среди пациентов, не принимавших диуретики (8,6 против 30,8%, $p = 0,005$). При разделении выборки на группы по ФВ только для группы с ХСНнФВ оказалась характерна связь полиморфизма G3010A с диуретической терапией: среди пациентов с потребностью в диуретиках было только 9,1% носителей аллеля 3010A ($p = 0,040$), в то время как среди пациентов, не принимавших диуретики, частоты аллелей 3010G и 3010A составили 60,0 и 40,0% соответственно. Полученные результаты могут указывать на то, что носители аллеля 3010A имеют более благоприятное течение заболевания при ХСНнФВ, поэтому таких лиц меньше среди пациентов с потребностью в диуретиках. Но, безусловно, полученный эффект может быть связан с иными, неочевидными факторами, что требует дальнейшего изучения.

В то же время известно, что нуклеотиды 2 706 и 3 010 находятся в участках, кодирующих митохондриальные пептиды [15]. Замена G3010A входит в ген пептида SHLP6 и хотя и не меняет аминокислотной последовательности, но убирает из нее CpG сайт, что может иметь значение для регуляции активности гена. Если пептиды SHLP2 и SHLP3 улучшали выживаемость клеток в ответ на токсические воздействия и предотвращали апоптоз, то SHLP6 имел противоположный эффект. Запрограммированная гибель клеток в ответ на внешние или внутренние сигналы смерти имеет решающее значение для гомеостаза тканей. Возрастные накопления клеточных повреждений могут приводить к чрезмерной гибели клеток, ограничивая функцию тканей и продолжительность жизни [16].

В нашей выборке была низкая частота встречаемости аллеля 9055A, что не позволило провести анализ между полиморфизмом G9055A гена MT-ATP6 и неблагоприятным течением ХСН. При этом в одних исследованиях говорится об ассоциации полиморфизма G9055A с раком молочной железы [17], в других – с защитным эффектом от болезни Паркинсона у женщин [18].

В сравнительных исследованиях, посвященных изучению биопрофиля пациентов с ХСН, имеющих разную ФВ, показано, что пациенты с ХСНнФВ имеют промежуточный профиль биомаркеров, ассоциированный как с показателями миокардиального стресса, так и с маркерами воспаления и фиброза. Однако клиническая, лабораторная и патофизиологическая характеристика таких пациентов на настоящий день ограничена [19]. Полученная в нашем исследовании ассоциация варианта C7028T мтДНК с ХСНнФВ может указывать на участие связанных с митохондриями особенностей энергетического метаболизма в формировании определенного фенотипа ХСН.

ХСН – это синдром, развивающийся в результате большинства заболеваний или поражений сердечно-сосудистой системы. Высокая частота ХСН требует углубленного изучения ее патогенетических механизмов с целью замедления развития, снижения клинических проявлений этого синдрома, а также поиска мишеней для дальнейшей разработки эффективных способов предупреждения и коррекции. Оценка ассоциаций максимально возможного количества митохондриальных мутаций с факторами риска и клиническими проявлениями сердечной недостаточности дает важный источник для дальнейшего изучения роли уровня митохондриальной гетероплазмы в развитии сердечно-сосудистой патологии [20]. Определение влияния мутаций митохондриальной ДНК

на выработку энергии и митохондриальную дисфункцию улучшит понимание патогенетических и патофизиологических основ сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь может стать базой для новых методов лекарственной терапии.

Отметим, что наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшая выборка. Полученные результаты требуют проверки на более широкой выборке больных ИБС и ХСН. Во-вторых, в нашем исследовании отсутствует контрольная группа здоровых лиц сопоставимого пола и возраста, что не позволяет в полной мере оценить роль полиморфизмов в развитии ХСН. В-третьих, требуется оценить влияние терапевтического сопровождения на прогрессирование ХСН у носителей разных вариантов мтДНК в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. Кроме этого, используемая в работе классификация тяжести ХСН, основанная на выделении ФК согласно клиническим рекомендациям, имеет значимый субъективный компонент, для преодоления которого всем пациентам выполнялся тест с 6-минутной ходьбой. Также большую значимость имеет оценка функции митохондрий при разных полиморфизмах митохондриальной ДНК.

Заключение

В выборке пациентов с ХСН ишемического генеза выявлена ассоциация полиморфизма C7028T мтДНК с фенотипом сердечной недостаточности с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, а при низкой ФВ – с дилатацией ПП. Полиморфизм G3010A мтДНК продемонстрировал ассоциацию с потребностью в применении диуретических препаратов, в первую очередь в когорте пациентов с ХСНнФВ. В исследуемой выборке присутствовало только 3 носителя замены 9055A полиморфизма G9055A, они не имели значимых особенностей клинической картины ХСН. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения полиморфизмов мтДНК на больших выборках пациентов.

Литература / References

- Wallace D.C. Mitochondria as chi. *Genetics*. 2008;179(2):727–735. <https://doi.org/10.1534/genetics.104.91769>
- Poznyak A.V., Ivanova E.A., Sobenin I.A., Yet S.-F., Orekhov A.N. The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology*. 2020;9(6):137. <https://doi.org/10.3390/biology9060137>
- Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Therapeutic implications. *Ann. Med.* 2011;43(4):259–272. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.543920>
- Mohammed S.A., Ambrosini S., Lüscher T., Paneni F., Costantino S. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:28. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00028>
- Li Y., Liu X. Novel insights into the role of mitochondrial fusion and fission in cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia/reperfusion. *J. Cellular Physiology*. 2018;233(8):5589–5597. <https://doi.org/10.1002/jcp.26522>
- Martínez-Redondo D., Marcuello A., Casajús J.A., Ara I., Dahmani Y., Montoya J. et al. Human mitochondrial haplogroup H: The highest VO2max consumer – is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102–107. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.11.005>
- Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы H с сердечной недостаточностью. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):70–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>
Golubenkov M.V., Shumakova T.V., Makeeva O.A., Tarasenko N.V., Salakhov R.R., Shipulin V.M. et al. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):70–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>

8. Luppi E., De Luise M., Bini C., Pelletti G., Tioli G., Kurelac I. et al. The landscape of rare mitochondrial DNA variants in sudden cardiac death: A potential role for ATP synthase. *Heliyon*. 2025;11(1):e41592. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41592>
9. Ganetzky R.D., Stendel C., McCormick E.M., Zolkipli-Cunningham Z., Goldstein A.C., Klopstock T. et al. MT-ATP6 mitochondrial disease variants: Phenotypic and biochemical features analysis in 218 published cases and cohort of 14 new cases. *Human Mutation*. 2019;40:499–515. <https://doi.org/10.1002/humu.23723>
10. Heidari M.M., Khatami M., Kamalipour A., Kalantari M., Movahed M., Emmamy M.H. et al. Mitochondrial mutations in protein coding genes of respiratory chain including complexes IV, V, and mt-tRNA genes are associated risk factors for congenital heart disease. *EXCLI J*. 2022;21:1306–1330. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5298>
11. Scheffer D.L., Garcia A.A., Lee L., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Mitochondrial fusion, fission, and mitophagy in cardiac diseases: Challenges and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(13-15):844–863. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0145>
12. Domínguez-Garrido E., Martínez-Redondo D., Martín-Ruiz C., Gómez-Durán A., Ruiz-Pesini E., Madero P. et al. Association of mitochondrial haplogroup J and mtDNA oxidative damage in two different North Spain elderly populations. *Biogerontology*. 2009;10:435–442. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9186-y>
13. Wallace D.C. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2013;368(1622):20120267. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0267>
14. Atabekov T., Korepanov V., Krivolapov S., Khlynin M., Afanasiev S., Golubenko M. et al. Mitochondrial DNA polymorphisms of peripheral blood mononuclear cells associated with sustained ventricular tachycardia in patients with cardioverter-defibrillator implantation indications. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2025;26(3):26744. <https://doi.org/10.31083/RCM26744>
15. Minasyan L., Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Protective mechanisms of the mitochondrial-derived peptide humanin in oxidative and endoplasmic reticulum stress in RPE cells. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017;2017:1675230. <https://doi.org/10.1155/2017/1675230>
16. Cobb L.J., Lee C., Xiao J., Yen K., Wong R.G., Nakamura H.K. et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):796–809. <https://doi.org/10.18632/aging.100943>
17. Bai R.-K., Leal S.M., Covarrubias D., Liu A., Wong L.-J.C. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res*. 2007;67(10):4687–4694. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3554>
18. Castañeda V., Haro-Vinueza A., Salinas I., Caicedo A., Méndez M.Á. The MitoAging Project: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in mitochondrial genes and their association to longevity. *Mitochondrion*. 2022;66:13–26. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.06.008>
19. Шляхтина Н.В., Антоненко Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):45–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>
20. Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>
21. Kirichenko T.V., Sobenin I.A., Khasanova Z.B., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Demakova N.A. et al. Data on association of mitochondrial heteroplasmy and cardiovascular risk factors: Comparison of samples from Russian and Mexican populations. *Data in Brief*. 2018;18:16–21. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.02.068>

Информация о вкладе авторов

Муслимова Э.Ф. обеспечила получение данных, анализ и интерпретацию данных, подготовила черновик и чистовик рукописи; Кужелева Е.А. разработала дизайн исследования, обеспечила получение клинических данных, подготовила черновик рукописи; Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. разработали концепцию исследования, участвовали в переработке черновика статьи, а также одобрили версию рукописи, подаваемую в журнал. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

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

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: aag@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Поступила 28.07.2025;
рецензия получена 10.10.2025;
принята к публикации 12.11.2025.

Information on author contributions

Muslimova E.F. data acquisition, analysis and interpretation, draft and final version of the manuscript, Kuzheleva E.A. study design, clinical data acquisition, draft manuscript, Garganeeva A.A. and Afanasiev S.A. study concept, revising the draft article, final manuscript approval. All authors gave final consent for the submission of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the article.

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

Information about the authors

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: muslimovef@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: aag@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Received 28.07.2025;
review received 10.10.2025;
accepted for publication 12.11.2025.

Влияние сахарного диабета на формирование легочной дисфункции при внебольничной пневмонии

Зайцева А.А., Букреева Е.Б., Саприна Т.В., Зоркальцев М.А.,
Беспалова И.Д., Удодов В.Д., Дьяков Д.А., Боярко В.В.

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

Аннотация

Цель: определить влияние сахарного диабета 2-го типа (СД2) на функциональное состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) и выраженность воспалительного процесса при внебольничной пневмонии (ВП).

Материал и методы. В одноцентровое поперечное исследование включены больные, госпитализированные с диагнозом ВП на фоне СД2 ($n = 24$), ВП ($n = 45$) и СД2 ($n = 32$). Всем пациентам на 1-е–3-и сут от начала госпитализации проводили вентилляционную сцинтиграфию для оценки состояния АКП, биохимическое исследование окислительных процессов в плазме крови методом спектрофотометрии.

Результаты. При ВП на фоне СД2 наблюдали статистически значимое повышение АКП на 30-й мин исследования как в пораженном 39,2%, так и в интактном легком 34,1% в сравнении с 30,9 и 28,2% при ВП, и 23,2% при СД2. Наиболее высокая продукция трипсиноподобных протеиназ (ТПП) – 153, БАЭЭ/мин·мл, эластазоподобных протеиназ (ЭЛП) – 130,7 БАЭЭ/мин·мл, тиабарбитуровой кислоты (ТБК-акт. пр.) – 8,4 мкмоль/мл, битирозина – $12 \cdot 10^3$ усл. ед. наблюдалась при ВП на фоне СД2 при минимальной активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) 28,5 ИЕ/мл по сравнению со всеми группами сравнения. Методом корреляционного анализа при ВП на фоне СД2 выявлены сильные прямые связи между значением АКП и активностью ТПП, ЭЛП, ТБК-акт. пр. и отрицательные связи с $\alpha 1$ -ПИ.

Закключение. Особенностью проявления легочной дисфункции при ВП на фоне СД2 является повышение АКП как в пораженном, так и в интактном легком. Воспалительный процесс при ВП на фоне СД2 характеризуется минимальной активностью ингибитора при максимальной активности провоспалительных ферментов. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о системном воспалении, которое более выражено при сочетании двух нозологий, что оказывает влияние на состояние АКП.

Ключевые слова:	внебольничная пневмония; сахарный диабет; перекисное окисление липидов; альвеолярно-капиллярная проницаемость.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5749, 29.01.2018 г.).
Для цитирования:	Зайцева А.А., Букреева Е.Б., Саприна Т.В., Зоркальцев М.А., Беспалова И.Д., Удодов В.Д., Дьяков Д.А., Боярко В.В. Влияние сахарного диабета на формирование легочной дисфункции при внебольничной пневмонии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-131-139

Influence of diabetes mellitus on the development of pulmonary dysfunction in community-acquired pneumonia

Zaytseva A.A., Bukreeva E.B., Saprina T.V., Zorkaltsev M.A., Bespalova I.D., Udodov V.D., Dyakov D.A., Boyarko V.V.

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

Abstract

Aim: To determine the influence of type 2 diabetes mellitus (DM 2) on the functional state of alveolar-capillary permeability (ACP) and inflammatory process intensity in community-acquired pneumonia (CAP).

Material and Methods. Patients hospitalized with CAP and DM 2 ($n = 24$), CAP ($n = 24$) and DM 2 ($n = 32$) were enrolled in a single-center cross-sectional study. All patients underwent: ventilation scintigraphy to assess the state of ACP, biochemical study of oxidative processes in blood plasma using spectrophotometry. The examination was performed on the 1st-3rd day from the beginning of their hospitalization.

Results. A statistically significant increase in ACP at the 30th minute of the examination was observed in both the affected lung (39.2%) and the intact lung (34.1%) in CAP + DM2 patients vs. 30.9% and 28.2% in CAP patients and 23.2% in DM 2 patients. The highest production of trypsin-like proteinases (TLPs, 153.3 BAEE/min·mL), elastase-like proteinases (ELPs, 130.7 BAEE/min·mL), thiobarbituric acid (TBARS, 8.4 $\mu\text{mol/mL}$), and bityrosine ($12 \cdot 10^{-3}$ units) was observed in CAP + DM 2 patients with the minimum activity of $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1\text{PI}$) of 28.5 IU/mL vs. all comparison groups. The correlation analysis revealed strong direct relations between the ACP value and the activity of TLPs, ELPs, TBARS and negative relations with $\alpha 1\text{PI}$.

Conclusion. The peculiarity of pulmonary dysfunction manifestation in CAP+DM 2 patients consists in increased ACP both in the affected and intact lungs. The inflammatory process in CAP + DM 2 patients is characterized by the minimum activity of the inhibitor and the maximum activity of proinflammatory enzymes. These correlations testify to a systemic inflammation being more pronounced when the two nosologies occur simultaneously, which affects the state of ACP.

Keywords:	community-acquired pneumonia; diabetes mellitus; lipid peroxidation; alveolar-capillary permeability.
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 Siberian State Medical University (protocol No. 5749 from 29.01.2018).
For citation:	Zaytseva A.A., Bukreeva E.B., Saprina T.V., Zorkaltsev M.A., Bespalova I.D., Udodov V.D., Dyakov D.A., Boyarko V.V. Influence of Diabetes mellitus on the development of pulmonary dysfunction in community-acquired pneumonia. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-131-139

Введение

При внебольничной пневмонии (ВП) аксиомой является реализация острой воспалительной реакции в дыхательных путях в ответ на проникновение микроорганизма. В воспалительный процесс вовлекаются клеточные структуры респираторного тракта, которые, высвобождая цитокины, усиливают провоспалительные реакции. В литературе описан синдром повышенной эпителиальной проницаемости альвеол при хронических заболеваниях бронхолегочной системы, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Данный синдром при ВП авторами не описан [1]. Т.С. Агеева и соавт., используя метод вентиляционной сцинтиграфии, продемонстрировали достоверное увеличение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ) у пациентов с ВП по сравнению с группой контроля [2].

Сахарный диабет (СД) – это хроническое заболевание, которое Всемирная организация здравоохранения определила как одну из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI в. В Российской Федерации, по данным Росстата, на начало 2023 г. число пациентов, страдающих СД 2-го типа (СД2), составило около 4,5 млн человек. В настоящее время сохраняется высокая частота микрососудистых осложнений СД2, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия [3]. Все чаще в мировой литературе обсуждается концепция «диабетического легкого», согласно которой легкие являются органом-мишенью при СД. СД, по мнению большинства авторов, влияет на функциональное состояние легочной системы, изменяя сосудистую систему легкого, альвеолярно-капиллярную проницаемость (АКП) [4–7]. Так, в ряде исследований показано, что гипергликемия, способствуя развитию храни-

ческого воспаления, приводит к структурным изменениям легкого [8–11]. В. Сапег и соавт., исследуя легочную проницаемость методом вентилиционной сцинтиграфии в группе пациентов с СД2, определили, что период полувыведения ($T_{1/2}$) радиофармпрепарата достоверно удлинялся только у пациентов, имеющих осложнения в виде ретинопатии, нефропатии. В группе пациентов с СД2 без осложнений не было выявлено значимой разницы в $T_{1/2}$ радиофармпрепарата в сравнении со здоровыми лицами [12].

Практически не вызывает сомнений, что гипергликемическое состояние у пациентов с СД приводит к повышенному образованию активных форм кислорода, сверхтоксичных свободных радикалов, которые способны изменять структуру белков, вызывать перекисное окисление липидов (ПОЛ), что подтверждается многочисленными исследованиями [13–17]. Активация окислительного стресса (ПОЛ) способствует усилению воспалительных процессов, что сопровождается сосудистой дисфункцией органов и приводит к развитию осложнений.

Мы предположили, что СД влияет на характер воспаления и состояние АКП у пациентов с ВП.

Цель: определить влияние СД2 на функциональное состояние АКП и выраженность воспалительного процесса при ВП.

Материал и методы

Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В исследование были включены пациенты, госпитализированные в клиники СибГМУ

в период с 2017 по 2020 гг., в возрасте 45–75 лет (101 пациент: 49 мужчин, 52 женщины, средний возраст – 52 ± 6 лет). У всех пациентов диагноз ВП и СД2 был выставлен согласно актуальным клиническим рекомендациям. Критерии включения пациентов в исследование представлены в таблице 1.

Основную группу составили пациенты с диагнозом ВП на фоне СД2 ($n = 24$); две группы сравнения включали пациентов с ВП ($n = 45$) и СД2 ($n = 32$). Пациенты с СД2 в основной группе и в группе сравнения не отличались по возрасту и половому составу (табл. 2). Длительность заболевания СД2 на момент исследования составляла 1–35 лет. Средняя продолжительность СД2 в группе пациентов с ВП на фоне СД2 составила $10,6 \pm 10,4$ года, в группе с СД2 – $14 \pm 6,9$ года. Пациенты данных двух групп не имели достоверных различий по уровню креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI. Среднее значение микроальбуминемии (МАУ) у пациентов с СД2 на фоне ВП и без нее было в пределах нормы и статистически значимо не различалось. В группе пациентов с СД2 достоверно чаще по сравнению с основной группой встречались непролиферативная ретинопатия и потребность в инсулинотерапии (см. табл. 2).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили обследование согласно нозологическим формам. Для оценки состояния интегральной (общей во всем легком) АКП пациентам выполняли вентилиционную сцинтиграфию с радиоаэрозолем на основе микросфер альбумина человеческой сыворотки крови, мечен-

Таблица 1. Критерии включения в исследование

Table 1. Study inclusion criteria

Для пациентов с ВП	Для пациентов с СД2	Для пациентов ВП на фоне СД2
1. Наличие нетяжелой внебольничной пневмонии с односторонней локализацией по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки. 2. Первые дни дебюта заболевания (первые дни госпитализации). 3. Некурящие пациенты.	1. Пациенты с диагностированным СД2. 2. Пациенты, без патологических процессов на обзорной рентгенограмме легких. 3. Пациенты, не имеющие на момент обследования симптомов декомпенсации СД (кетоз, коматозные состояния). 4. Некурящие пациенты.	1. Наличие нетяжелой внебольничной пневмонии с односторонней локализацией по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки. 2. Первые дни дебюта заболевания (первые дни госпитализации). 3. Некурящие пациенты. 4. Пациенты с диагностированным СД2. 5. Пациенты, не имеющие на момент обследования симптомов декомпенсации СД (кетоз, коматозные состояния).

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты демографических и клинико-лабораторных данных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне внебольничной пневмонии и без нее

Table 2. Comparative analysis of the frequency of demographic and clinical laboratory data of patients with type 2 diabetes with and without CP

Показатель	Пациенты с ВП на фоне СД2, $n = 24$	Пациенты с СД2, $n = 32$	p -value
Возраст, лет	$64,4 \pm 7,0$	$62,5 \pm 6,2$	0,275
Пол, мужчины / женщины, n (%)	11 (45,8) / 13 (54,2)	18 (56,3) / 14 (43,8)	0,440
ИМТ, $\text{кг}/\text{см}^2$, Me (Q1–Q3)	30 (26,5–35,0)	33 (29,0–36,0)	0,218
Длительность СД2, лет	$10,6 \pm 10,4$	$14 \pm 6,9$	0,158
Гипертоническая болезнь, n (%)	24 (100)	32 (100)	1,0
Инсулинотерапия, n (%)	8 (33,3)	23 (71,9)	0,004
Креатинин, $\text{мкмоль}/\text{л}$	$87,6 \pm 25,3$	$88 \pm 21,4$	0,954
СКФ, $\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$	$72,6 \pm 18,8$	$73,1 \pm 19,9$	0,925
HbA1c, %	$8,3 \pm 2,1$	$9,6 \pm 1,3$	0,006
Глюкоза плазмы натощак, $\text{ммоль}/\text{л}$, Me (Q1–Q3)	9,0 (7,0–12,5)	8,0 (7,0–13,0)	0,55
МАУ, $\text{мг}/\text{л}$, Me (Q1–Q3)	13,6 (1,0–40,0)	10 (5,5–25,5)	0,901
Протеинурия, $\text{г}/\text{л}$, Me (Q1–Q3)	0,06 (0–0,16)	0,08 (0,03–0,11)	0,659
Непролиферативная ретинопатия, n (%)	11 (45,8)	32 (100)	< 0,05

ных технецием-99m (370 МБк в аэрозоле, SPECT Philips Brightview), по методике, предложенной проф. Ю.Б. Лишмановым. Выделяя левое и правое легкое в проекции POST, определяли количество импульсов (гамма-квантов) спустя 1, 10 и 30 мин после ингаляции радиоактивной смеси. На 1-й мин исследования счет импульсов (гамма-квантов) от каждого легкого в отдельности принимали за 100%, а на 2-й, 10-й и 30-й мин – в процентном содержании от этой величины [18].

На 1-е–3-и сут от начала госпитализации пациентам проводили биохимическое исследование окислительных процессов в плазме крови методом спектрофотометрии. Определяли активность эластазоподобных протеиназ (ЭЛП), трипсиноподобных протеиназ (ТПП), активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, содержание активных продуктов тиабарбитуровой кислоты (ТБК-акт. пр.) и битирозина [19]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5749, 29.01.2018 г.).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 17.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены медианой и интерквартильным диапазоном, Me ($Q1$ – $Q3$). Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Манна – Уитни. При сравнении четырех независимых выборок для разных диапазонов количественного показателя использовали критерий Краскела – Уоллиса. В случае выявления значимых различий проводили попарные сравнения с применением поправки Бенджамини – Хохберга. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 -Пирсона. Для оценки корреляционных связей количественных показателей применяли коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

У пациентов с ВП и ВП на фоне СД2 АКП определялась в каждой группе как в интактном, так и в пораженном

легком. Также проведен сравнительный анализ АКП между группами пациентов с ВП, ВП на фоне СД2 и группой пациентов с СД2.

При сравнительном анализе АКП в пораженном и интактном легком пациентов ВП на фоне СД2 статистически значимые различия были получены только на 10-й мин исследования. Так, АКП была ускорена в пораженном легком по сравнению с интактным легким – 21,4 и 14,1% соответственно ($p = 0,032$).

При ВП статистически значимые различия в отношении АКП обнаружены на 10-й и 30-й мин исследования, что составило в пораженном легком 23,7 и 30,9%, в интактном легком – 17,0 и 28,2% ($p = 0,015$ и $p = 0,030$) соответственно.

Далее был проведен сравнительный анализ АКП в группах пациентов с ВП на фоне СД2 и без него. Статистически значимые различия АКП в интактном легком были получены только на 30-й мин исследования и составили – 34,1 и 28,2% ($p = 0,026$) соответственно (рис. 1). Аналогичные результаты были получены и при сравнительном анализе АКП пораженного легкого, которая оказалась статистически значимо выше на 30-й мин в группе пациентов с ВП на фоне СД2 и составила 39,2% по сравнению с группой пациентов с ВП – 30,9% ($p = 0,035$) (рис. 2).

Результаты сравнительного анализа АКП в группах пациентов с ВП на фоне СД2 и пациентов с СД2 представлены на рисунках 3, 4. Так, при сравнении АКП в интактном легком у пациентов с ВП на фоне СД2 и в группе пациентов с СД2 различия были получены на 1-й и на 30-й мин исследования и были статистически значимо выше в группе пациентов с ВП на фоне СД2 (2,0 против 1,0%; 34,1 против 23,2% соответственно). Было выявлено статистически значимое повышение АКП в пораженном легком в группе пациентов с ВП на фоне СД2 по сравнению с легким пациентов с СД2 на 1, 10, 30-й мин исследования, что составило 1,7 против 1,0%; 21,4 против 7,8%; 39,2 против 23,0% соответственно (см. рис. 4).

Возможно, это обусловлено реакцией локального и системного воспаления, имеющего место как при ВП, так и при СД2. Таким образом, показано статистически значимое повышение АКП для пораженного и интактного лег-

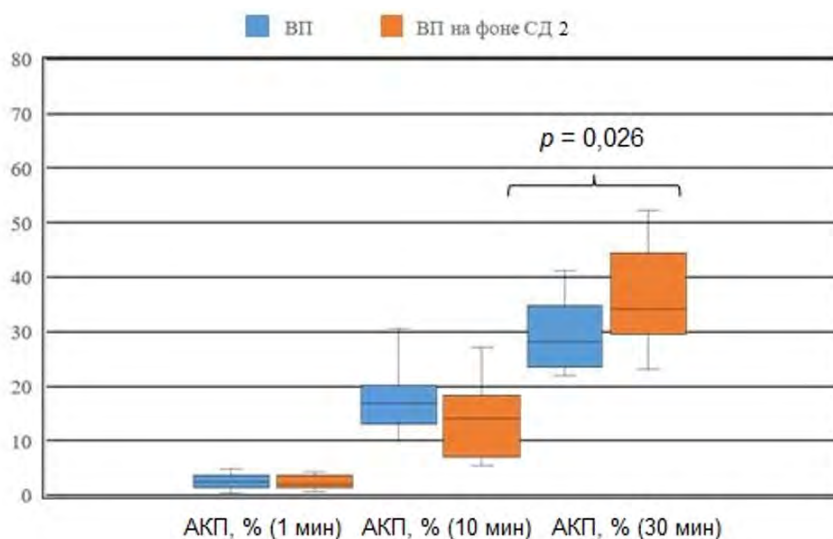


Рис. 1. Сравнительный анализ альвеолярно-капиллярной проницаемости интактного легкого в группах пациентов с внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа и без него, Me ($Q1$ – $Q3$)

Fig. 1. Comparative analysis of ACP in the intact lung in the CAP groups with and without DM 2, Me ($Q1$ – $Q3$)

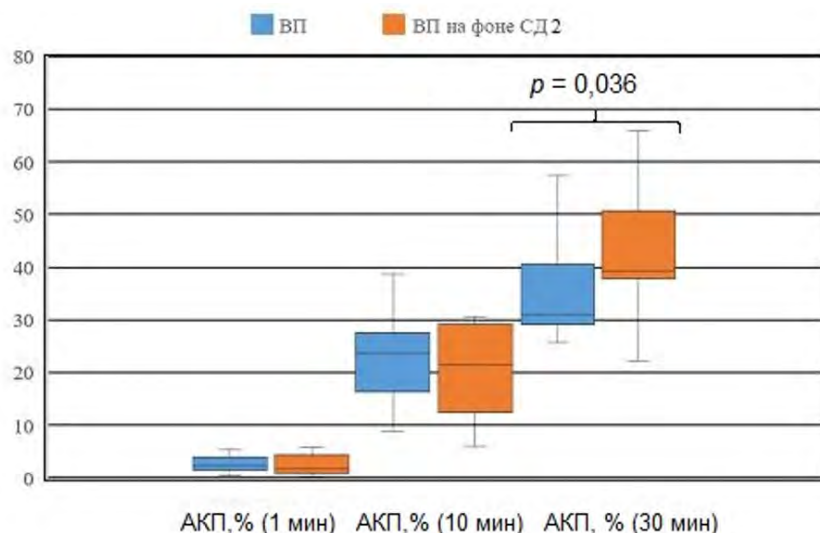


Рис. 2. Сравнительный анализ альвеолярно-капиллярной проницаемости пораженного легкого в группах пациентов с внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа и без него, *Me* (Q1–Q3)
Fig. 2. Comparative analysis of ACP in the affected lung in the CAP groups with and without DM 2, *Me* (Q1–Q3)

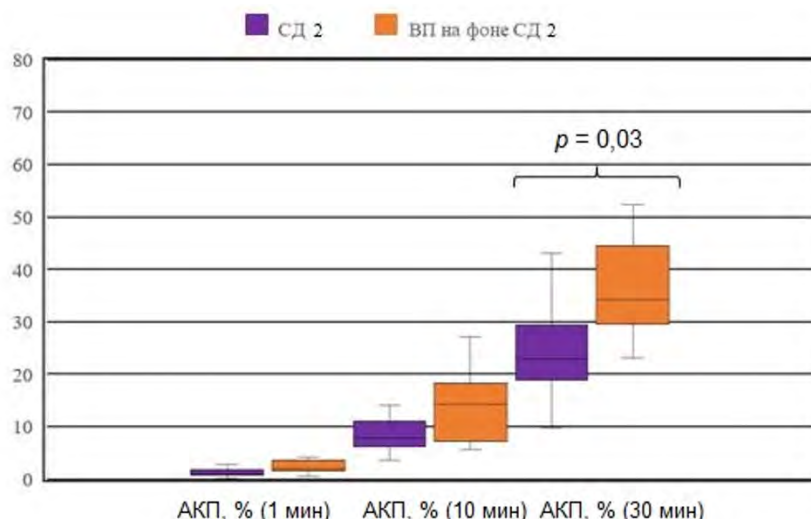


Рис. 3. Сравнительный анализ значений альвеолярно-капиллярной проницаемости интактного легкого у пациентов с внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, *Me* (Q1–Q3)
Fig. 3. Comparative analysis of ACP values in the intact lung in CAP + DM 2 patients and DM patients, *Me* (Q1–Q3)

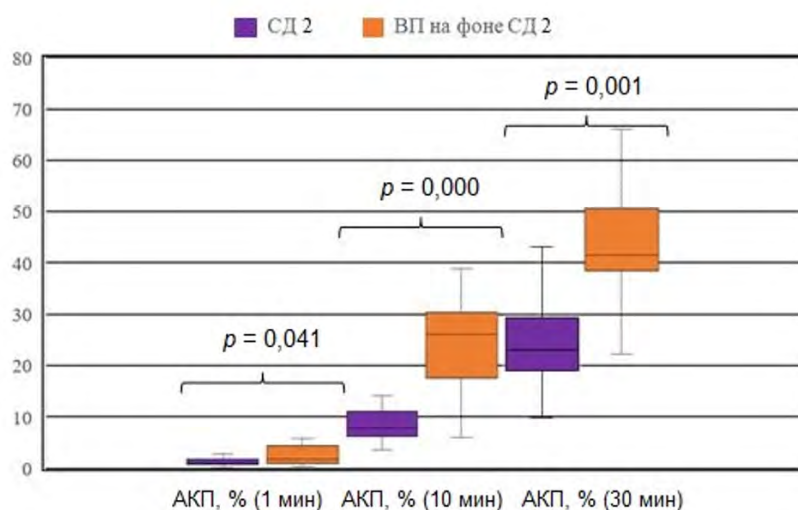


Рис. 4. Сравнительный анализ значений альвеолярно-капиллярной проницаемости пораженного легкого у пациентов с внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, *Me* (Q1–Q3)
Fig. 4. Comparative analysis of ACP values in the affected lung in CAP + DM 2 patients and DM 2 patients, *Me* (Q1–Q3)

кого при ВП на фоне СД2 по сравнению с легкими пациентами с СД2, а также с пораженным и интактным легким пациентов с ВП. Это может свидетельствовать о более выраженных структурно-функциональных изменениях в легких в результате взаимоотношения СД2 и ВП не только на пораженное, но и на интактное легкое, что, возможно, связано с характером воспалительной реакции: локальной и системной, имеющей место при сочетании этих двух нозологий [20].

Исходя из вышесказанного, следующей задачей нашего исследования было изучение воспалительной реакции как при ВП, СД2, так и при их сочетании. В качестве группы сравнения использовалась группа здоровых лиц (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание снижение $\alpha 1$ -ПИ в основной группе при максимальной активности ТПП и ЭПП по сравнению с группами сравнения, тогда как в группе пациентов с ВП имеет место статистически значимое повышение активности $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с группой контроля, а также статистически значимо меньшая активность ЭПП по сравнению с основной группой. При ВП на фоне СД2 повышение активности протеиназ не сопровожда-

ется адекватным увеличением активности ингибитора, что приводит к дисбалансу системы протеолиза и максимальной активности системы воспалительной реакции. Также в основной группе отмечается статистически значимое повышение активности ЭПП, битирозина, СОД и каталазы по сравнению с группой контроля (здоровые лица) (табл. 3).

Таким образом, наибольшая активность протеиназ, провоспалительных ферментов ПОЛ наблюдалась в группе пациентов с ВП на фоне СД2 наряду с минимальной активностью $\alpha 1$ -ПИ и с наиболее высокой продукцией противовоспалительных ферментов по сравнению со всеми группами сравнения. При запуске ПОЛ повышается концентрация кислородных радикалов; как следствие, запускается активация антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза).

Для оценки взаимосвязи между показателями системы протеолиза, ПОЛ и АКП выполнен корреляционный анализ в группах пациентов с ВП и ВП на фоне СД2.

При ВП были выявлены достоверные положительные корреляции как в пораженном, так и в интактном легком между значениями АКП, активностью протеиназ и

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и содержание битирозина в плазме крови больных внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа, без него и у пациентов с сахарным диабетом, Ме (Q1–Q3)

Table 3. Lipid peroxidation indicators and plasma bityrosine content in CAP + DM2 patients, CAP patients and DM 2 patients, Me (Q1–Q3)

Показатели	Пациенты с ВП на фоне СД2, n = 24	Пациенты с ВП, n = 45	Пациенты с СД2, n = 32	Контроль, n = 30	p-value	p-value*
$\alpha 1$ – Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	28,5 (23,4–39,3)	43,6 (29,3–56,7)	36,6 (28,8–40,9)	30,0 (24,6–37,2)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,426$ $p_{1-4} = 0,701$ $p_{2-3} = 0,027$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,066$
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль БАЭЭ/мин·мл	153,3 (108,3–180,4)	128,1 (91,5–160,7)	141,8 (82,1–173,8)	63,2 (44,9–68,8)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,061$ $p_{1-3} = 0,199$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,572$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ/мин·мл	130,7 (88,5–160,2)	100,9 (72,1–130,7)	81,0 (43,4–101,6)	68,4 (50,3–90,2)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,025$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,590$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	8,4 (2,7–15,5)	4,8 (2,4–7,9)	7,2 (0,94–9,0)	3,1 (2,25–3,5)	0,01	$p_{1-2} = 0,080$ $p_{1-3} = 0,080$ $p_{1-4} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,080$ $p_{2-3} = 0,714$ $p_{3-4} = 0,217$
Битирозин, усл. ед.	$12 \cdot 10^{-3}$ ($2 \cdot 10^{-3}$ – $17 \cdot 10^{-3}$)	$5 \cdot 10^{-3}$ ($3 \cdot 10^{-3}$ – $8 \cdot 10^{-3}$)	$5 \cdot 10^{-3}$ ($4 \cdot 10^{-3}$ – $13 \cdot 10^{-3}$)	$1 \cdot 10^{-3}$ ($1 \cdot 10^{-3}$ – $2 \cdot 10^{-3}$)	< 0,001	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,241$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,155$ $p_{3-4} < 0,001$
Супероксиддисмутаза, Ед/л	1,4 (0,79–1,65)	0,3 (0,17–1,1)	0,75 (0,32–0,81)	0,09 (0,04–0,22)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,076$ $p_{3-4} < 0,001$
Каталаза, мкмоль/л	172,9 (100,8–180,3)	100,4 (66,1–130,4)	144,2 (80,2–275,4)	23,1 (15,7–25,9)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,051$ $p_{1-3} = 0,99$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,032$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечание: p-value* – пороговый уровень значимости при апостериорных сравнениях корректировался по методу Бенджамини – Хохберга.

ПОЛ и отрицательные корреляции с активностью $\alpha 1$ -ПИ (табл. 4). Обращает на себя внимание тот факт, что АКП в интактном легком имеет положительную связь высокой силы с активностью протеолитических ферментов, что свидетельствует о системной воспалительной реакции.

При ВП на фоне СД2 по сравнению с группой пациентов с ВП наблюдались более сильные прямые взаимосвязи (см. табл. 4) между активностью ТПП, ЭПП, ТБК-акт. пр. и значением АКП как в пораженном, так и в интактном легком, а также отрицательные корреляции большей силы между активностью $\alpha 1$ -ПИ и значением АКП в пораженном и интактном легком.

Таблица 4. Корреляционный анализ биохимических и скintiграфических показателей у пациентов с внебольничной пневмонией на фоне сахарного диабета 2-го типа и без него

Table 4. Correlation analysis of biochemical and scintigraphic indicators in the CAP groups with and without DM 2

Показатели	Пациенты с ВП				Пациенты с ВП на фоне СД2			
	АКП интактного легкого		АКП пораженного легкого		АКП интактного легкого		АКП пораженного легкого	
	r	p	r	p	r	p	r	p
$\alpha 1$ – Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	–0,48	–0,012	–0,44	0,022	–0,90	0,011	–0,81	0,036
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль БАЭЭ/мин·мл	0,68	0,038	0,62	0,026	0,80	0,043	0,83	0,038
Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ/мин·мл	0,61	0,041	0,54	0,018	0,71	0,042	0,68	0,041
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	–	–	0,52	0,028	0,52	0,032	0,54	0,020
Супероксидсмутаза, Ед/л	–	–	0,44	0,038	–	–	–	–

В биологических мембранах кислородные радикалы инициируют реакции ПОЛ, продуктами которых являются гидроперекиси липидов и малоновые диальдегиды (ТБК-продукты и битирозин). Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на мембраны клеток, участвуя тем самым в инсулинорезистентности тканей.

По данным ряда исследований, антиоксидантные ферменты, такие как СОД, каталаза, играют важную роль в борьбе с активными формами кислорода при воспалительном процессе, защищая клетку от нежелательного окисления, однако в чрезмерных количествах указанные ферменты могут оказывать токсический эффект [15]. Достижение компенсации углеводного обмена сопровождается существенным увеличением активности антиоксидантных ферментов; так, значение СОД более чем в 2 раза превышает норму [11, 14]. Таким образом, активность продуктов ПОЛ и ферментов протеолиза может свидетельствовать о высокой степени активности процессов системного воспаления при ВП на фоне СД2.

Обсуждение

В результате исследования АКП было выявлено достоверное повышение значений в группе пациентов с ВП на фоне СД2 по сравнению с группами сравнения – с ВП и СД2. Причем однонаправленное повышение проницаемости наблюдалось как у пациентов с ВП, так и у пациентов с фоном, отягощенным диабетом, но с достоверно более выраженным повышением значений. Таким образом, вероятно, СД2 влияет на процессы АКП, способствуя повышению проникновения радиофармпрепарата через структуры легкого.

В представленном исследовании при проведении корреляционного анализа были выявлены связи высокой силы между показателями воспалительного процесса и значениями АКП как в пораженном, так и в интактном легких. При этом в группе пациентов с ВП данных связей наблюдалось больше, тогда как в группе пациентов с ВП на фоне СД2 они были сильнее.

Заключение

Особенностью проявления легочной дисфункции при ВП на фоне СД2 является усиленная АКП как в пораженном, так и в интактном легком. Воспалительный процесс при ВП на фоне СД2 характеризуется минимальной активностью ингибитора при максимальной активности провоспалительных ферментов. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о системном воспалении, которое влияет на состояние АКП и более выражено при сочетании двух нозологий.

Литература / References

- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):121–278. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
- Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):121–278. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
- Агеева Т.С., Жаворонок Т.В., Тетенов Ф.Ф., Завадовская В.Д., Стенова Е.А., Рязанцева Н.В. и др. Внебольничные пневмонии:

- клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток. *Клиническая медицина*. 2007;85(7):43–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-7-13>
- Ageeva T.S., Zhavoronok T.V., Tetenev F.F., Zavadovskaya V.D., Stenovaya E.A., Ryazanceva N.V. et al. Community-acquired pneumonia: clinical and scintigraphic characteristics and oxidative imbalance of cells. *Clinical Medicine*. 2007;85(7):43–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-7-13>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
 - Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V.,

- Isakov M.A., Sazonova D.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Özşahin K., Tuğrul A., Mert S., Yüksel M., Tuğrul G. Evaluation of pulmonary alveolo-capillary permeability in Type 2 diabetes mellitus: Using technetium 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy and carbon monoxide diffusion capacity. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(4):205–209. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.07.003>
5. Guvener N., Tutuncu N.B., Akcay S., Eyuboglu F., Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*. 2003;50(6):663–667. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.663>
6. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Global Journal of Endocrinological Metabolism*. 2017;1(2):1–3. URL: <https://crimsonpublishers.com/gjem/fulltext/GJEM.000506.php>
7. Klein O.L., Krishnan J.A., Glick S., Smith L.J. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2010;27(9):977–987. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x>
8. Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes. *Aging and Disease*. 2017;8(1):7–16. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0627>
9. Giovannelli J., Trouiller P., Hulo S., Chérot-Kornobis N., Ciuchete A., Edmé J.L. et al. Low-grade systemic inflammation: a partial mediator of the relationship between diabetes and lung function. *Annals of Epidemiology*. 2018;28(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.11.004>
10. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(6):52–56. <https://doi.org/10.14341/probl201157652-56>
11. Ляйфер А.И., Солун М.Н. Система перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий. *Проблемы эндокринологии*. 1993;39(1):57–60. <https://doi.org/10.14341/probl11913>
12. Leifer A.I., Solun M.N. The lipid peroxidation system – antioxidant protection and the role of its disorders in the pathogenesis of diabetes mellitus and angiopathies. *Problems of endocrinology*. 1993;39(1):57–60. <https://doi.org/10.14341/probl11913>
13. Caner B., Ugur O., Bayraktar M., Ulutuncel N., Mentis T., Telatar F. et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1994;35(2):204–206.
14. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):47–55. <https://doi.org/10.14341/probl12212>
15. Popyhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriazi T.S., Ivanov A.N. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12212>
16. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности. *Современные технологии в медицине*. 2010;(3):104–112. Zanozina O.V., Borovkov N.N., Sherbatyuk T.G. Free-radical Oxidation at a Diabetes Mellitus of the 2nd Type: Sources of Formation, Components, Pathogenetic Mechanisms of Toxicity. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010;(3):104–112 (In Russ.).
17. Halim M., Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1165–1172. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>
18. Xuan Y., Gao X., Anusriti A., Holleczer B., Jansen E.H.J.M., Muhlack D.C. et al. Association of serum markers of oxidative stress with incident major cardiovascular events, cancer incidence, and all-cause mortality in type 2 diabetes patients: pooled results from two cohort studies. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1436–1445. <https://doi.org/10.2337/dc19-0292>
19. Çınar M.G., Ülker S., Alper G., Evinc A. Effect of dietary vitamin E supplementation on vascular reactivity of thoracic aorta in streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacology*. 2001;62(1):56–64. <https://doi.org/10.1159/000056072>
20. Национальное руководство по радионуклеидной диагностике. Под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. Т.: Издательство STT; 2010;2:185–187. National guide on radionuclide diagnostics. In: Lishmanov Y.B., Chernov V.I. Tomsk: Scientific & Technical Translations; 2010;2:185–187. (In Russ.).
21. Меньщикова Е.Б., Зенков И.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Н.: АРТА; 2008. Menshchikova E.B., Zenkov I.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: pathological conditions and diseases. N.: ARTA; 2008. (In Russ.).
22. Агеева Т.С., Жаворонок Т.В., Тетенов Ф.Ф., Кривоногов Н.Г., Степнова Е.А., Рязанцева Н.В. Клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях. *Терапевтический архив*. 2011;83(3):31–37. Ageeva T.S., Zhavoronok T.V., Tetenev F.F., Krivonogov N.G., Stepovaya E.A., Ryazantseva N.V. Clinico-scintigraphic characteristics and oxidation in community-acquired pneumonia: correlations with severity of pulmonary tissue infiltrative lesion. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(3):31–37. (In Russ.). URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1750> (28.11.2025).

Информация о вкладе авторов

Зайцева А.А. – работа с литературой, получение и анализ фактических данных, написание исходного текста; итоговые выводы; Букреева Е.Б. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; итоговые выводы; Саприна Т.В. – концепция исследования; анализ фактических данных; проверка и утверждение текста статьи; Зоркальцев М.А. – научное руководство; концепция исследования, итоговые выводы; Беспалова И.Д. – проверка и утверждение текста статьи; разработка концепции статьи; Удодов В.Д. – работа с литературой, получение и обработка данных, работа с текстом статьи; Дьяков Д.А. – работа с литературой, получение и обработка данных, работа с текстом статьи; Боярко В.В. – работа с литературой, получение и обработка данных, работа с текстом статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Zaytseva A.A. – literature review, factual data acquisition and analysis, original text writing; final conclusions; Bukreeva E.B. – scientific supervision; study concept; methodology development; final conclusions; Saprina T.V. – study concept; factual data analysis; article text review and approval; Zorkaltsev M.A. – scientific supervision; study concept, final conclusions; Bespalova I.D. – article text review and approval; article concept development; Udodov V.D. – literature review, data acquisition and processing, article text work; Dyakov D.A. – literature review, data acquisition and processing, article text work; Boyarko V.V. – literature review, data acquisition and processing, article text work.

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

Сведения об авторах

Зайцева Анна Александровна, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: annanollz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9762-6365>.

Букреева Екатерина Борисовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: kbukreeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7699-5492>.

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>.

Зоркальцев Максим Александрович, д-р мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: zorkaltsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: innadave@mail2000.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4513-6329>.

Удодов Владимир Дмитриевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: udodov.vd@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1321-7861>.

Дьяков Денис Александрович, старший преподаватель, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: diakov.da@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>.

Боярко Валентина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: vvboyarko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5700-1640>.

Information about the authors

Anna A. Zaytseva, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: annanollz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9762-6365>.

Ekaterina B. Bukreeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: kbukreeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7699-5492>.

Tatiana V. Saprina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology Department, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>.

Maxim A. Zorkaltsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: zorkaltsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

Inna D. Bespalova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: innadave@mail2000.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4513-6329>.

Vladimir D. Udodov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: udodov.vd@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1321-7861>.

Denis A. Dyakov, Assistant Professor, Department of General Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: diakov.da@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>.

Valentina V. Boyarko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: vvboyarko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5700-1640>.

Received 29.10.2024;
review received 25.05.2025;
accepted for publication 29.10.2025.

Поступила 29.10.2024;
рецензия получена 25.05.2025;
принята к публикации 29.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-140-149>
УДК 616.379-008.64:618.29-073.432.1

Возможности радиомики в оценке нейросонографических изменений у новорожденных с диабетической фетопатией: анализ ультразвуковых изображений

Зими́на Н.Д.^{1, 2}, Плешков М.О.¹, Вощенко А.О.¹, Фомина С.В.¹,
Самойлова Ю.Г.^{1, 3}, Кудлай Д.А.^{3, 4}, Мицеля Е.В.^{1, 2}, Толмачев И.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко, 634063, Российская Федерация, Томск, Ивана Черных, 96/1

³ Новосибирский государственный университет (НГУ), Институт медицины и медицинских технологий, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, Пирогова, 1

⁴ 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

Аннотация

Введение. Ранняя неинвазивная оценка изменений головного мозга у новорожденных является значимой задачей в педиатрии. В статье представлен подход к неинвазивной оценке изменений головного мозга у новорожденных с использованием радиомиксного анализа ультразвуковых изображений. Радиомиксный анализ позволяет характеризовать морфологическую структуру ультразвуковых снимков нейросонографии (НСГ) комплексом текстурных показателей и выявлять изменения, не видимые на снимках невооруженным глазом.

Цель: исследовать возможности применения радиомиксного анализа ультразвуковых изображений для выявления изменений головного мозга при диабетической фетопатии у новорожденных.

Материал и методы. Данные были собраны из ультразвуковых изображений головного мозга 89 доношенных новорожденных (срок гестации – более 37 нед.), среди которых 45 (51%) составили здоровые новорожденные (контрольная группа), а 44 (49%) страдали диабетической фетопатией (основная группа). Отбор данных проводился с использованием специальных проекций для отображения четырех локализаций:

1. Лобная доля (F0-сканирование на уровне передних отделов обеих лобных долей): 45 здоровых и 37 больных.
2. Парасагиттальный срез в области сосудистого сплетения (S2-сканирование в парасагиттальной плоскости): 41 здоровый и 40 больных.
3. Сагиттальный срез в области мозолистого тела (S0-сканирование в срединно-сагиттальной плоскости): 44 здоровых и 40 больных.
4. Фронтальный срез в перивентрикулярной области (F4-сканирование в области теменной и височной долей, а также мозжечка): 45 здоровых и 44 больных.

Результаты. При проведении НСГ в В-режиме наблюдалась одинаковая частота субэпендимальных кист и дилатации боковых желудочков в обеих группах (7 против 5%; $p = 0,53$), но внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярный отек наблюдались только в основной группе (7 против 0%; $p < 0,05$). В результате радиомиксного анализа ультразвуковых изображений головного мозга были установлены радиомиксные предикторы текстурных изменений у новорожденных с диабетической фетопатией в четырех локализациях. Построены классификационные модели, проведен их ROC-анализ. Лучшие результаты показали модель 1 для лобной доли (точность – 0,71; AUC = 0,69) и модель 4 для перивентрикулярной области (точность – 0,89; AUC = 0,85). Установленные текстурные изменения головного мозга новорожденных с диабетической фетопатией проявляются следующим образом: в лобной доле наблюдается неравномерное хаотичное распределение эхогенности с множественными гиперэхогенными участками. Перивентрикулярная зона демонстрирует выраженное диффузное повышение эхогенности, что создает эффект гомогенизации изображения. Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений позволяет выявить изменения текстуры головного мозга, которые не определяются при стандартной НСГ.

Выводы. Мультипараметрический анализ ультразвуковых изображений с применением радиомиксного подхода продемонстрировал возможность выявлять структурные изменения в головном мозге новорожденных, страдающих от диабетической фетопатии. Полученные результаты подтверждают перспективность использования радиомиксного анализа в выявлении тонких нейроанатомических изменений.

© Зими́на Н. Д., Плешков М. О., Вощенко А. О., Фомина С. В., Самойлова Ю. Г., Кудлай Д. А., Мицеля Е. В., Толмачев И. В., 2025

Ключевые слова:	ультразвуковая диагностика; гестационный сахарный диабет; радиомика; нейросонография; новорожденные.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 10159, 02.10.2025 г.). Законные представители пациентов подписали информированные согласия.
Для цитирования:	Зими́на Н.Д., Плешков М.О., Вощенко А.О., Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Мицеля Е.В., Толмачев И.В. Возможности радиомики в оценке нейросонографических изменений у новорожденных с диабетической фетопатией: анализ ультразвуковых изображений. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):140–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-140-149

Radiomics in assessing neurosonographic changes in newborns with diabetic fetopathy: analysis of ultrasound images

Zimina N.D.^{1, 2}, Pleshkov M.O.¹, Voshchenko A.O.¹, Fomina S.V.¹,
Samoilova Yu.G.^{1, 3}, Kudlai D.A.^{3, 4}, Mitselya E.V.^{1, 2}, Tolmachev I.V.¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky tract, 2

² Regional Perinatal Center named after I.D. Yevtushenko, 634063, Russian Federation, Tomsk, Ivana Chernykh, 96/1

³ Institute of Medicine and Medical Technologies, 630090, Russian Federation, Novosibirsk, Pirogova, 1

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), 119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya, 8, building 2

Abstract

Introduction. Early noninvasive assessment of brain changes in newborns is a significant challenge in pediatrics. This article presents an approach to noninvasive assessment of brain changes in newborns using radiomics analysis of ultrasound images. Radiomics analysis allows characterization of the morphological structure of neurosonographic ultrasound images using a set of texture parameters and the identification of changes invisible to the naked eye.

Aim: To investigate the feasibility of using radiomics analysis of ultrasound images to detect brain changes in diabetic fetopathy in newborns.

Material and Methods. Data were collected from brain ultrasound images of 89 full-term neonates (gestational age greater than 37 weeks), including 45 (51%) healthy neonates (control group) and 44 (49%) with diabetic fetopathy (study group). Data were extracted using specialized projections to display four locations:

1. Frontal lobe (F0 - scan at the level of the anterior sections of both frontal lobes): 45 healthy and 37 patients.
2. Parasagittal section in the choroid plexus area (S2 - scan in the parasagittal plane): 41 healthy and 40 patients.
3. Sagittal section in the corpus callosum area (S0 - scan in the midsagittal plane): 44 healthy and 40 patients.
4. Frontal section in the periventricular region (F4 - scanning in the area of the parietal and temporal lobes, as well as the cerebellum): 45 healthy and 44 patients.

Results. When conducting B-mode neurosonography, the same frequency of subependymal cysts and lateral ventricular dilation was observed in both groups (7% vs. 5%; $p = 0.53$), but intraventricular hemorrhages and periventricular edema were observed only in the main group (7% vs. 0%; $p < 0.05$). As a result of radiomics analysis of ultrasound images of the brain, radiomics predictors of texture changes in newborns with diabetic fetopathy were established in four localizations. Classification models were built and ROC analysis was performed. The best results were shown by Model 1 for the frontal lobe (accuracy – 0.71, AUC = 0.69) and Model 4 for the periventricular region (accuracy – 0.89, AUC = 0.85). The established textural changes in the brain of newborns with diabetic fetopathy manifest as follows: an uneven, chaotic distribution of echogenicity with multiple hyperechoic areas is observed in the frontal lobe. The periventricular zone exhibits a marked, diffuse increase in echogenicity, creating a homogenized effect on the image. Radiomics analysis of ultrasound images can reveal changes in brain texture that are not detectable with standard neurosonography.

Conclusions. Multiparametric analysis of ultrasound images using a radiomics approach demonstrated the ability to detect structural changes in the brain of newborns with diabetic fetopathy. The results confirm the effectiveness of radiomics analysis in identifying subtle neuroanatomical changes.

Keywords:	ultrasound diagnostics; gestational diabetes mellitus; radiomics; neurosonography; newborns.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 10159 from 02.10.2025). Informed consent was obtained from each patient.
For citation:	Zimina N.D., Pleshkov M.O., Voshchenko A.O., Fomina S.V., Samoilova Yu.G., Kudlai D.A., Mitselya E.V., Tolmachev I.V. Radiomics in assessing neurosonographic changes in newborns with diabetic fetopathy: analysis of ultrasound images. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025;40(4):140–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-140-149

Введение

Диабетическая фетопатия – это совокупность заболеваний плодов и новорожденных, матери которых страдали сахарным диабетом, возникающая с 84-го дня внутриутробной жизни (с 12-й нед.) до начала родов. Она характеризуется полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями. Диабетическая фетопатия представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, связанную с повышенным риском неблагоприятных исходов для здоровья матери и ребенка. С каждым годом заболеваемость сахарным диабетом среди беременных женщин растет экспоненциально, что подчеркивает актуальность и важность исследования данной темы^{1, 2} [1–5].

Нейросонография (НСГ) является одним из наиболее распространенных методов диагностики церебральных нарушений у детей раннего возраста. Этот неинвазивный, безопасный, доступный по стоимости метод широко применяется в большинстве медицинских учреждений. НСГ не требует специальной подготовки ребенка перед обследованием и анестезиологического сопровождения. Хотя НСГ относится к скрининговым методам диагностики, спектр выявляемых патологических церебральных изменений сопоставим с результатами, полученными с помощью верифицирующих методов, таких как магнитно-резонансная и компьютерная томография [6, 7].

Радиомика – это метод извлечения большого количества количественных признаков (также называемых радиомиксными показателями) из медицинских изображений с использованием специализированных математических алгоритмов. Радиомика помогает выявить характеристики изображения, преимущественно связанные с текстурой изображения, которые не видны невооруженным глазом. Таким образом, радиомика преобразует изображение в многомерные количественные данные, что позволяет многократно увеличить объем информации, извлекаемой из каждого медицинского изображения [8].

Процедура применения радиомики включает в себя несколько основных этапов: получение цифрового медицинского изображения, сегментацию области интереса, непосредственно извлечение радиомиксных показателей, отбор значимых радиомиксных показателей и, наконец, построение и валидацию классификационных моделей [9–13].

Цель исследования: исследовать возможности при-

менения радиомиксного анализа ультразвуковых изображений для выявления изменений головного мозга при диабетической фетопатии у новорожденных.

Материал и методы

Исследование было проведено ретроспективно на основании ультразвуковых снимков, зарегистрированных на аппарате Logiq e при плановом осмотре новорожденных, находившихся в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» (Томск, Россия) в период с 15 января по 18 сентября 2025 г. Все законные представители пациентов подписали информированные согласия.

Характеристика пациентов

Данные собраны из снимков ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга при обследовании 89 доношенных новорожденных (срок гестации – более 37 нед.), среди которых 45 (51%) здоровых новорожденных (контрольная группа) и 44 (49%) новорожденных основной группы, страдающих диабетической фетопатией. Отбор данных для исследования проводился из УЗИ-снимков пациентов в специальных проекциях для отображения четырех локализаций. При этом каждая проекция соответствовала одной из следующих локализаций: лобная доля (данные взяты у 45 здоровых и 37 больных), сагиттальный срез в области сосудистого сплетения (данные взяты у 41 здорового и 40 больных), сагиттальный срез в области мозолистого тела (данные взяты у 44 здоровых и 40 больных) и фронтальный срез в перивентрикулярной области (данные взяты у 45 здоровых и 44 больных).

Критерии включения в основную группу: ребенок, рожденный от матери с гестационным сахарным диабетом, с подтвержденной гипогликемией при рождении, подписанное информированное согласие, полученное от родителей пациента до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

Критерии исключения из исследования: недоношенный ребенок (срок гестации – менее 37 нед.), отсутствие гестационного сахарного диабета, системные заболевания, острые воспалительные заболевания на момент включения в исследование.

Регистрация результатов

УЗИ головного мозга выполнено на приборе экспертного класса Logiq e (США) с педиатрическим конвексным

¹ «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM20211S>

² Association A.D. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. A.D. Association. Diabetes Care. 2021;44(Suppl_1):S200–S210.

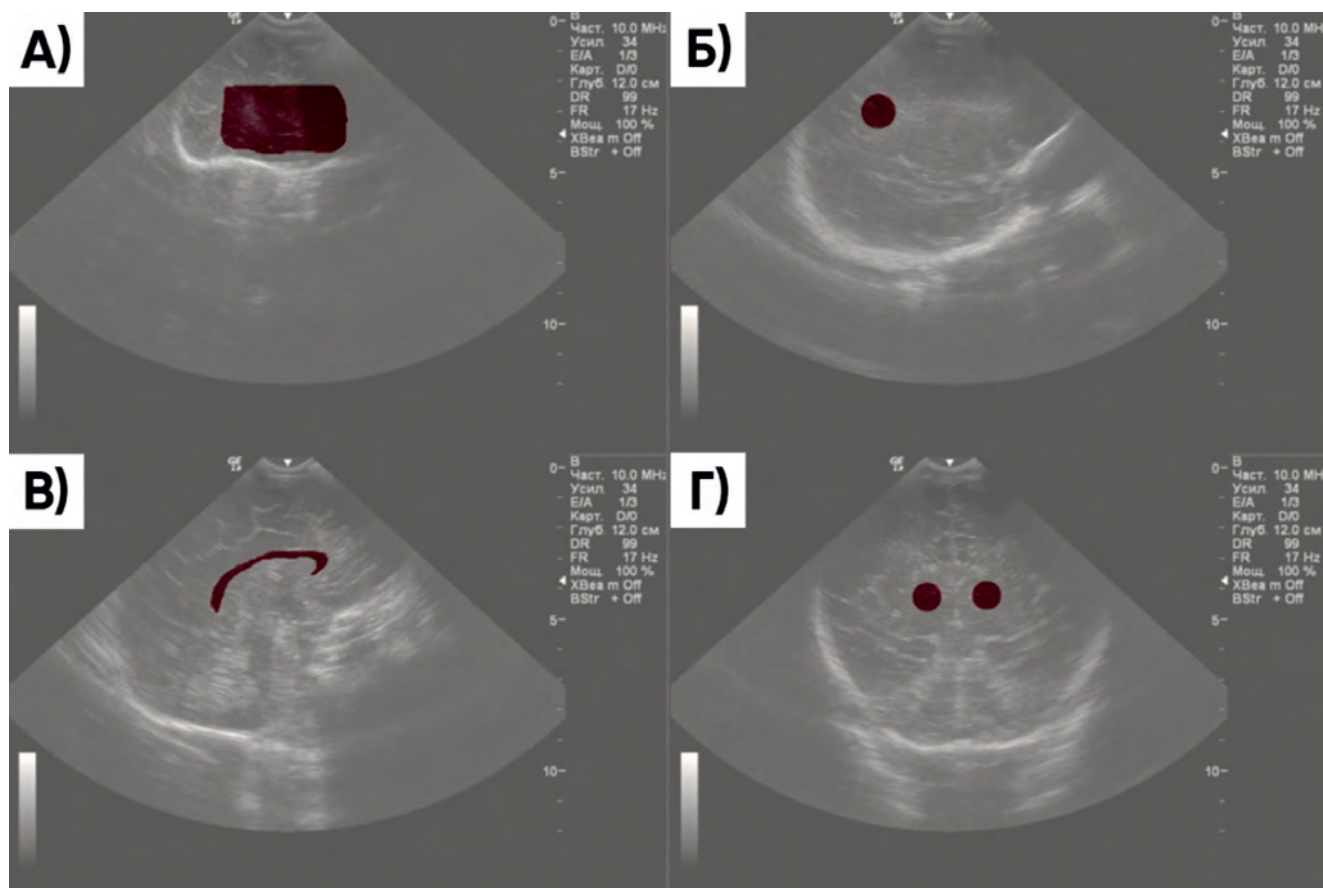


Рис. 1. Ультразвуковое изображение с сегментированными областями головного мозга новорожденного. Выделенная коричневым область представляет собой область интереса, в которой рассчитываются радиомиксные показатели

Примечание: А – лобная доля (F0-сканирование на уровне передних отделов обеих лобных долей); Б – парасагиттальный срез в области сосудистого сплетения (S2-сканирование в парасагиттальной плоскости головы); В – сагиттальный срез в области мозолистого тела (S0-сканирование в срединно-сагиттальной плоскости головы); Г – фронтальный срез в перивентрикулярной области (F4-сканирование в области теменной, височной долей и мозжечка).

Fig. 1. Ultrasound image with segmented regions of the neonatal brain. The area highlighted in brown represents the region of interest for calculating radiomics parameters

Note: A – frontal lobe (F0 scan at the level of the anterior portions of both frontal lobes); B – parasagittal section in the region of the choroid plexus (S2 scan in the parasagittal plane of the head); C – sagittal section in the region of the corpus callosum (S0 scan in the midsagittal plane of the head); D – Sagittal section in the region of the corpus callosum (S0 scan in the midsagittal plane of the head);

высокочастотным датчиком 10 МГц. Отбор данных для исследования проводился из УЗИ-снимков пациентов в следующих проекциях:

- лобная доля (F0-сканирование на уровне передних отделов обеих лобных долей), данные взяты у 45 здоровых и 37 больных;
- сагиттальный срез в области сосудистого сплетения (S2-сканирование в парасагиттальной плоскости головы), данные взяты у 41 здорового и 40 больных;
- сагиттальный срез в области мозолистого тела (S0-сканирование в срединно-сагиттальной плоскости головы), данные взяты у 44 здоровых и 40 больных;
- фронтальный срез в перивентрикулярной области (F4-сканирование в области теменной, височной долей и мозжечка), данные взяты у 45 здоровых и 44 больных.

Сегментация производилась на каждом полученном ультразвуковом изображении (рис. 1).

Извлечение радиомиксных показателей, статистический анализ данных, построение моделей и их анализ выполнены в Visual Studio 2022 при помощи Python 3.9. Для извлечения радиомиксных показателей использован пакет PyRadiomics. Оригинальные ультразвуковые изображения представляют собой трехканальные (цвет-

ные) изображения, но поскольку физически УЗИ не несет в себе цветовой информации, перед извлечением радиомиксных признаков ультразвуковые изображения были приведены к одноканальному виду (черно-белому) при помощи преобразования RGB2BW из библиотеки OpenCV, а также обработаны алгоритмом CLAHE [14] для повышения контрастности.

Основные классы извлеченных радиомиксных показателей: firstorder, shape, glcm, glrlm, glszm, gldm, ngtdm [15]. Для выявления различных текстурных и структурных особенностей изображения использовались следующие восемь фильтров: Gradient, Exponential, LoG (Laplacian of Gaussian), Wavelet, LBP2D, Square, SquareRoot, Logarithm. Таким образом, из каждого снимка извлечено 1 395 радиомиксных показателей, являющихся потенциальными предикторами. В дальнейшем проведен отбор значимых предикторов для классификации снимков и построения прогностической модели. Получилось четыре набора данных с радиомиксными показателями у больных и здоровых пациентов в каждой из четырех локализаций.

Переменной отклика является статус пациента (наличие либо отсутствие диабетической фетопатии) – бинарный категориальный признак.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи библиотеки SciPy. Значения каждого радиомиксного предиктора сравнивались с целью выявления статистически значимых различий между группами нормы и патологии.

Проверка на нормальность распределения радиомиксных показателей в каждой из двух сравниваемых выборок выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. На основании результатов этой проверки для сравнения групп применялся *t*-критерий Стьюдента (для нормально распределенных показателей) или *U*-критерий Манна – Уитни (для показателей с отклонением от нормальности). Показатели со статистически значимыми различиями в группах были отобраны для дальнейшего анализа. Для исключения мультиколлинеарности выполнена фильтрация коррелированных признаков (порог корреляции Спирмена $|r| < 0,7$) с приоритизацией по уровню значимости. Для визуализации отобранных показателей построены диаграммы размаха и визуализировано t-SNE (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding) при эффективном количестве ближайших соседей, равном 50.

Библиотека scikit-learn была использована для построения классификационных моделей. Для обучения моделей данные разделены на две выборки: обучающая – 80% ($n = 71$), тестовая – 20% ($n = 18$). При разбиении данных сохранена стратификация по целевому признаку для обеспечения репрезентативности. Обучающая и тестовая выборки стандартизированы с помощью StandardScaler (центрирование на среднее, масштабирование на стандартное отклонение). В качестве классификационных моделей выбраны деревья решений с автоматическим подбором наилучших гиперпараметров: максимальная глубина дерева, минимальное количество наблюдений, необходимое для разделения внутреннего узла, минимальное количество образцов в листовом узле и функция для измерения качества разделения. Построено четыре модели классификации – по одной для каждой из локализаций на ультразвунограммах.

Модели оценивались по метрикам на тестовой выборке, важности признаков (на основе среднего уменьшения неопределенности), а также устойчивости предсказаний с повторной стратифицированной пятикратной кросс-валидацией, среднему значению AUC и его стандартному отклонению. Такой подход обеспечивает баланс между точностью прогнозирования и устойчивостью моделей к малым размерам выборок в данном исследовании.

Результаты

При УЗИ в серошкальном режиме наблюдалась одинаковая частота субэпендимальных кист и дилатации боковых желудочков в обеих группах (7 против 5%; $p = 0,53$), однако внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярный отек наблюдались только в основной группе (7 против 0%; $p < 0,05$).

В результате анализа были отобраны радиомиксные предикторы, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами больных и здоровых в каждой из четырех исследуемых локализаций (табл. 1).

На основе отобранных выше значимых радиомиксных признаков разработаны классификационные модели, прогнозирующие принадлежность пациентов к группе больных или здоровых. Модель 1 построена на радиомиксных признаках, отобранных из изображений лобной

доли; модель 2 – из признаков на сагиттальном срезе в области сосудистого сплетения; модель 3 – из показателей на сагиттальном срезе в области мозолистого тела; модель 4 – из предикторов на фронтальном срезе в перивентрикулярной области (рис. 2).

Помимо того, что для визуализации методом t-SNE необходимы минимум две выборки разных признаков, а модель 2 построена на одной независимой переменной, для визуальной оценки разделимости классов в локализации сосудистого сплетения использованы отобранные предикторы для построения модели (log-sigma-5-0-mm-3D_glrIm_RunEntropy) и вторая по статистической значимости переменная (log-sigma-5-0-mm-3D_glcIm_lmc1). Для визуализации разделимости классов в других локализациях использованы исключительно те радиомиксные предикторы, которые были выбраны для построения моделей. Результаты визуализации методом t-SNE кластерной структуры радиомиксных предикторов, отобранных для построения моделей, при разных локализациях представлены на рисунке 3.

На основе визуальной оценки разделимости групп сделан вывод: во всех локализациях, за исключением сагиттального среза в области сосудистого сплетения, наблюдается умеренное разделение классов.

Работа каждой из моделей проверена на тестовых выборках. Результаты обучения и тестирования моделей представлены в таблице 2.

Модель 1 для лобной доли демонстрирует дисбаланс между чувствительностью (0,50) и специфичностью (0,88) при общей точности 0,71. ROC-AUC на тестовой выборке составил 0,69. Значительное расхождение между кросс-валидационным ($0,77 \pm 0,11$) и тестовым ROC-AUC (0,69), а также большая разница между обучающим и тестовым ROC-AUC указывают на переобучение модели. Классификационная способность модели оценивается как умеренная.

Модель 2 для сосудистого сплетения показывает обратный дисбаланс: чувствительность 0,75 при специфичности 0,56 и общей точности 0,65. Тестовый ROC-AUC равен 0,64, что близко к случайному угадыванию. Существенное несоответствие между результатами кросс-валидации ($AUC 0,59 \pm 0,18$), а также обучающим и тестовым ROC-AUC свидетельствует о переобучении и нестабильности модели. Качество классификации неудовлетворительное.

Модель 3 для мозолистого тела демонстрирует низкую чувствительность (0,50) при умеренной специфичности (0,78) и общей точности 0,65. Тестовый ROC-AUC равен 0,71, что указывает на ограниченную разделительную способность. Кросс-валидационный AUC равен $0,81 \pm 0,05$, что выше тестового. Вероятнее всего, данная модель переобучена и недостаточно надежна для классификации.

Модель 4 для перивентрикулярной области показывает высокие значения метрик: чувствительность – 1,00; специфичность – 0,78; общая точность – 0,89. Тестовый ROC-AUC (0,85) демонстрирует хорошую разделительную способность. Небольшое расхождение с кросс-валидационным AUC ($0,65 \pm 0,08$) может быть связано с особенностями разбиения выборки, но отсутствие значительного разрыва между обучающим и тестовым ROC-AUC, вероятнее всего, свидетельствует об отсутствии переобучения. Таким образом, данная модель демон-

Таблица 1. Радиомиксные признаки, использованные для построения классификационных моделей по данным из различных локализаций**Table 1.** Radiomics signs used to construct classification models based on data from various locations

Модель	Локализация	Значимые радиомиксные признаки
1	Лобная доля	1. square glcm ClusterProminence 2. wavelet-HH glszm ZoneVariance 3. squareroot_gldm DependenceEntropy 4. log-sigma-2-0-mm-3D glszm SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
2	Сосудистое сплетение	1. log-sigma-5-0-mm-3D_glrIm RunEntropy
3	Мозолистое тело	1. log-sigma-5-0-mm-3D glszm GrayLevelVariance 2. square glrIm ShortRunEmphasis 3. wavelet-HL gldm LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
4	Перивентрикулярная область	1. log-sigma-4-0-mm-3D ngtdm Strength 2. wavelet-HH ngtdm Contrast 3. log-sigma-2-0-mm-3D glszm LargeAreaHighGrayLevelEmphasis

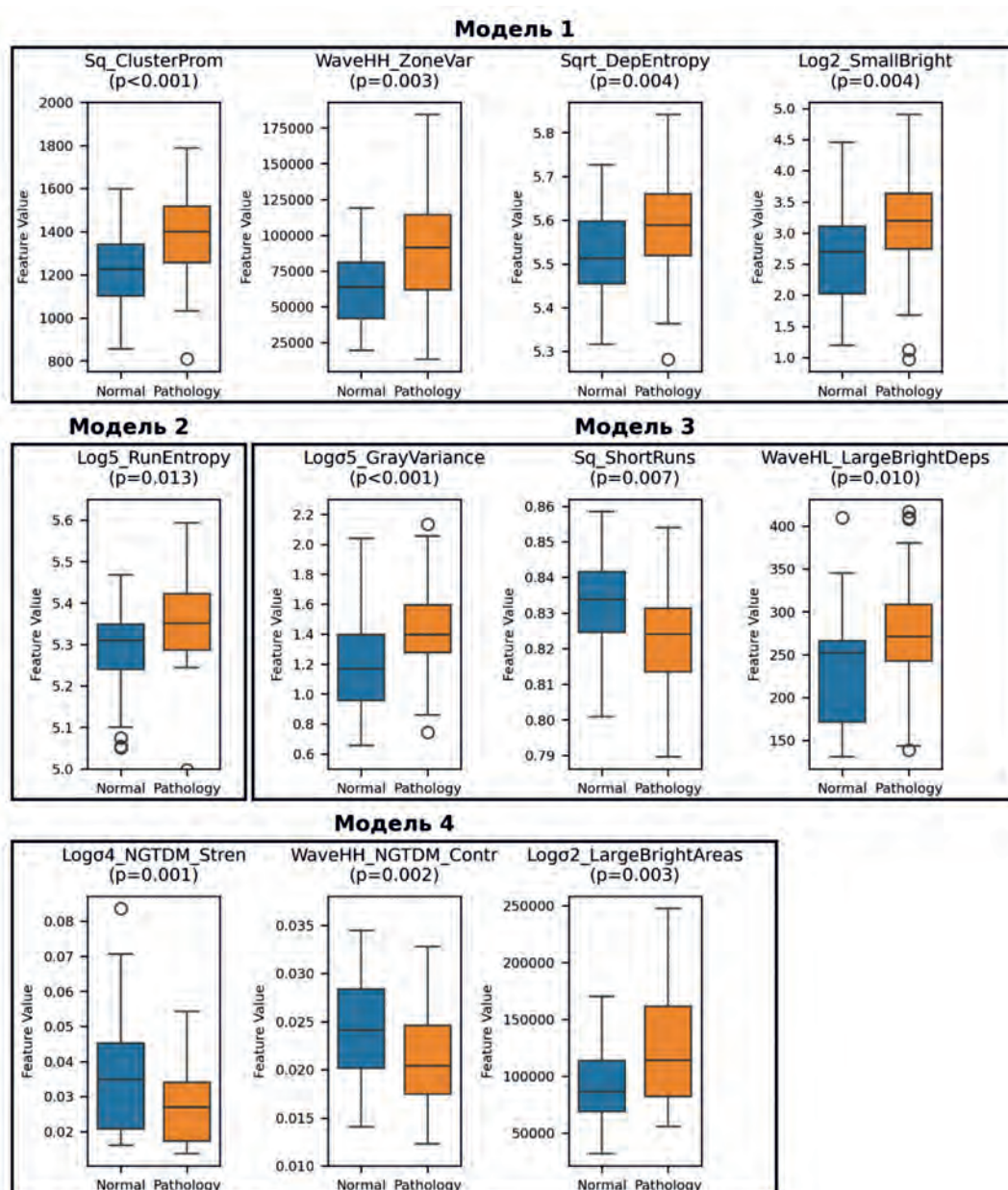


Рис. 2. Диаграммы размаха радиомиксных параметров в группах моделей 1–4

Fig. 2. Group boxplot of radiomic parameters of models 1–4

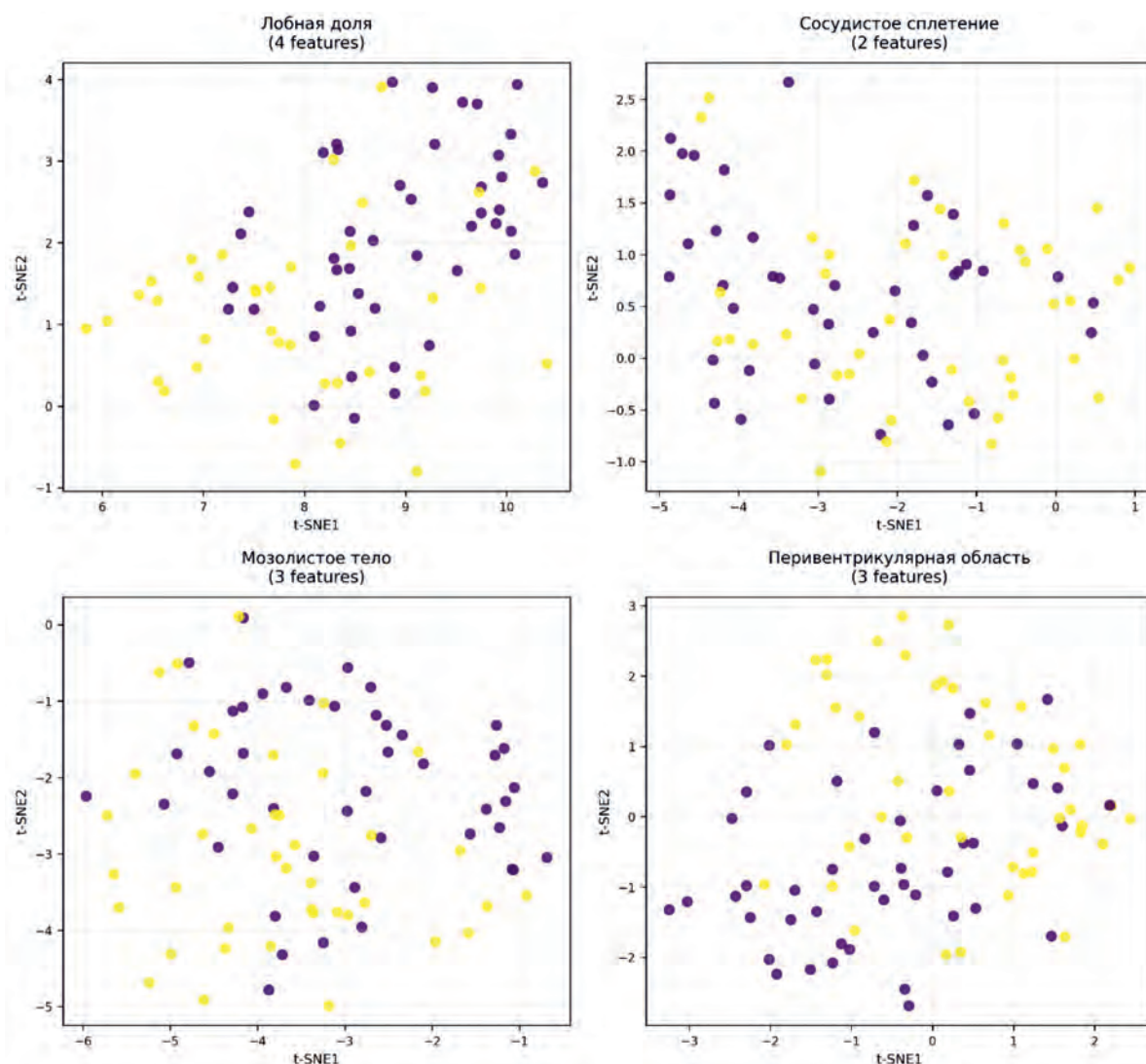


Рис. 3. Проекция многомерного пространства радиомиксных предикторов групп норма и патология на плоскость методом t-SNE (perplexity = 50)

Fig. 3. t-SNE projection of the multidimensional radiomics predictor space for normal and pathology groups (perplexity = 50)

Таблица 2. Ключевые метрики четырех построенных моделей для классификации пациентов по радиомиксным признакам (Se – чувствительность, Sp – специфичность, Accuracy – точность, Test ROC-AUC – качество на тестовой выборке, CV ROC-AUC – качество при кросс-валидации)

Table 2. Key metrics of 4 constructed models for classifying patients based on radiomics features (Se – sensitivity, Sp – specificity, Accuracy – точность, Test ROC-AUC – качество на тестовой выборке, CV ROC-AUC – качество при кросс-валидации)

№ модели	Se	Sp	Accuracy	Test ROC-AUC	CV ROC-AUC
1	0,50	0,88	0,71	0,69	0,77 ± 0,11
2	0,75	0,56	0,65	0,64	0,59 ± 0,18
3	0,50	0,78	0,65	0,71	0,81 ± 0,05
4	1,00	0,78	0,89	0,85	0,65 ± 0,08

стрирует наиболее сбалансированное и устойчивое качество классификации среди всех построенных моделей (рис. 4).

Обсуждение

На сегодняшний день основным признаком нарушения постнатального периода у новорожденных, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом, можно считать функциональные расстройства, характеризующиеся синдромом угнетения центральной нервной системы (ЦНС). Ожидаемым последствием данных неврологических расстройств является их сохранение и в более поздние сроки жизни. Перинатальное поражение

ЦНС выступает в качестве основы для формирования отдаленных психоневрологических расстройств. Именно синдром угнетения ЦНС стал ключевым фактором, способствующим необходимости перевода новорожденных на второй этап выхаживания. Неврологические отклонения представляют собой основную патологию раннего неонатального периода у детей, появившихся на свет от матерей с гестационным сахарным диабетом. Синдром угнетения ЦНС, выявленный уже в родильном зале, в конечном итоге влияет на уровень здоровья младенцев, детей и подростков [16, 17].

Модели, разработанные для изображений лобной доли (модель 1) и фронтального среза (модель 4) в перивентрикулярной области, показали хорошее качество

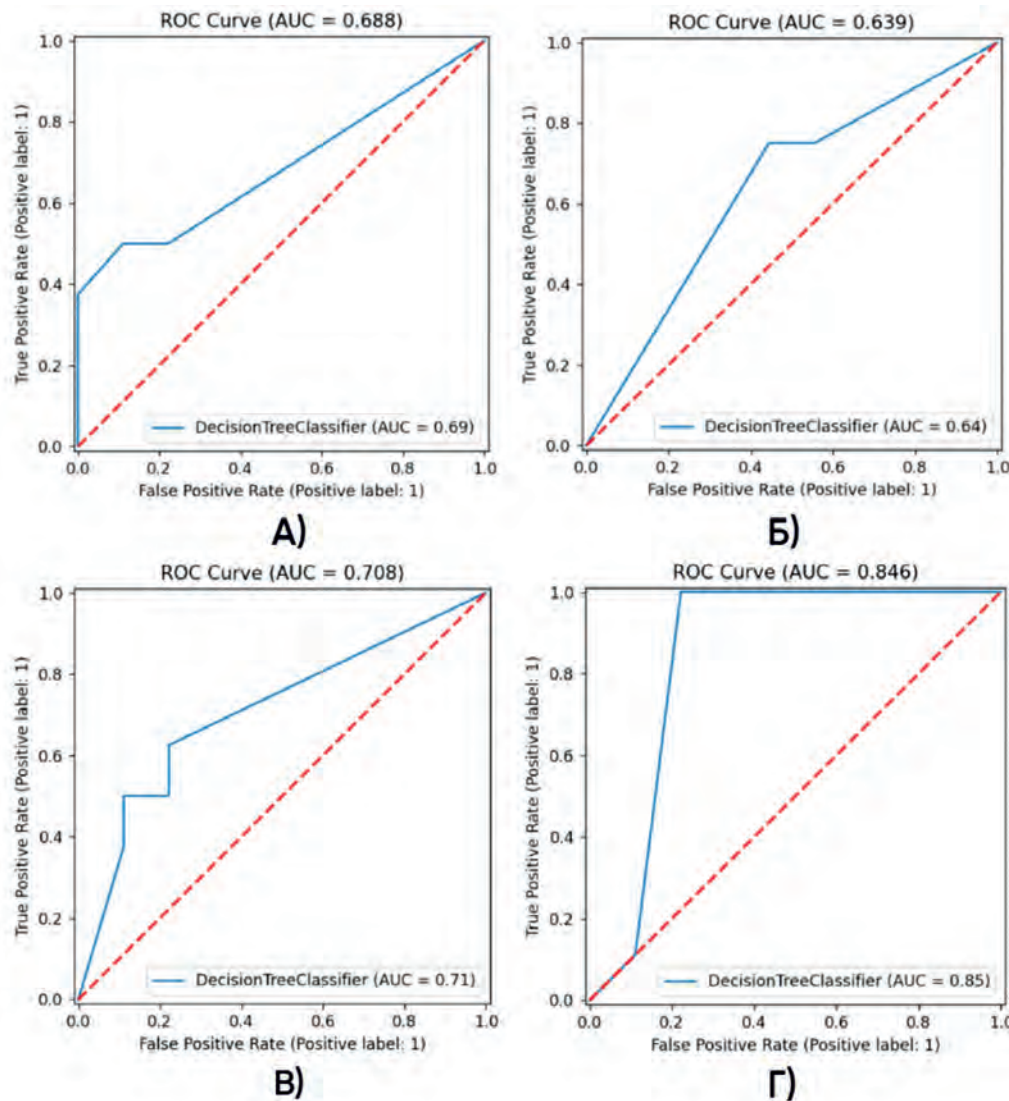


Рис. 4. ROC-кривые построенных классификационных моделей: А – модель 1; Б – модель 2; В – модель 3; Г – модель 4
 Fig. 4. ROC curves for the constructed classification models: А – Model 1; Б – Model 2; В – Model 3; Г – Model 4

классификации текстурных изменений головного мозга у новорожденных с диабетической фетопатией в сравнении со здоровыми, поэтому они были выбраны для интерпретации и дальнейшей валидации.

Анализ предикторов модели 1 (локализация – лобная доля) подтвердил их высокую информативность. Предикторы `square_glcM_Cluster Prominence`, `wavelet_HH_glszm_ZoneVariance`, `squareroot_gldm_Dependence` демонстрируют разнородную неравномерную текстуру ткани лобной доли с множественными мелкими яркими участками у группы с фетопатией в сравнении с группой здоровых. Это соответствует ультразвуковым признакам неравномерных диффузных изменений тканей с преобладанием мелких участков повышенной эхогенности.

В Модели 4 (локализация – перивентрикулярная область) выделяются другие важные предикторы. Предикторы `log-sigma-4-0-mm-3D_ngtdm_Strength`, `wavelet_HH_ngtdm_Contrast`, `log-sigma-2-0-mm-3D_glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis` указывают на более выраженные изменения ткани мозга новорожденных с диабетической фетопатией, включающие гомогенизацию изображения за счет более однородной текстуры

ткани с преобладанием ярких участков, а также снижение разницы в яркости рядом расположенных пикселей. Перечисленные изменения соответствуют выраженному диффузному повышению эхогенности тканей мозга при УЗИ пациентов с диабетической фетопатией. Зарегистрированное повышение эхогенности исследуемых тканей, неравномерное в лобной доле и более выраженное в перивентрикулярных зонах, является неблагоприятным патогенетическим признаком, отражающим нейротоксическое влияние глюкозы с эпизодами гипергликемии на структуру головного мозга новорожденных. Проведенный радиомиксный анализ ультразвуковых изображений головного мозга новорожденных с диабетической фетопатией показал возможность выявлять текстурные изменения мозга, не видимые при стандартной НСГ.

Полученные в нашем исследовании результаты радиомиксного анализа согласуются с данными L.R. Sultan и соавт., разработавших комбинированную радиомиксную модель с использованием ультразвуковых изображений (AUC – 0,72, специфичность – 0,86) для оценки текстурных изменений базальных ганглиев и белого вещества у новорожденных, подвергшихся воздействию вируса иммунодефицита человека, но не инфицированных, в

сравнении со здоровыми новорожденными. Авторы обращают внимание на изменение гетерогенности, энтропии, неоднородности серого исследуемой ткани у пациентов с патологией и делают вывод о возможности использования данного подхода в клинической практике [18].

Таким образом, данное исследование подчеркивает значение использования различных текстурных характеристик для выявления патологий в неврологии, а также необходимость дальнейшего улучшения специфичности моделей для повышения точности диагностики.

Заключение

В проведенном исследовании головного мозга новорожденных с диабетической фетопатией в сравнении с контрольной группой НСГ в В-режиме не выявила значительных изменений, за исключением случаев внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярного отека. Однако следует отметить, что указанные изменения наблюдались лишь в 7% случаев. Это подчеркивает необходимость не только идентифицировать указанные патологические изменения, но и исследовать другие потенциальные изменения в структурах головного мозга, которые могут быть не видны при стандартной визуализации. Такой подход позволит создать более полную картину структурных изменений мозга в данной группе новорожденных.

Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений головного мозга определил неравномерные диффузные изменения лобных долей с преобладанием мелких участков повышенной эхогенности, а также более выраженное диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных зон у пациентов с диабетической фетопатией в сравнении со здоровыми новорожденными.

Представленные в исследовании диагностические методы в будущем могут лечь в основу цифрового персонализированного подхода к ведению новорожденных, включающего не только оценку ультразвуковых изображений, но и клинико-демографические данные пациенток с гестационным сахарным диабетом и без него.

Ограничения нашего исследования связаны прежде всего с небольшим числом пациентов. В дальнейшем планируется расширение выборки, что позволит более точно оценить эффективность методов радиомики в диагностике и мониторинге нейросонографических изменений у новорожденных с диабетической фетопатией. Это также поможет выявить новые паттерны и характеристики ультразвуковых изображений, что может значительно улучшить исходы клинической практики и повысить качество ухода за данной группой пациентов.

Выводы

Оценка ультразвуковых изображений на основе радиомиксного анализа позволяет определять изменения структуры головного мозга у новорожденных с диабетической фетопатией. Представленный подход может быть использован в клинической практике в качестве неинвазивного инструмента диагностики изменений в головном мозге у новорожденных с диабетической фетопатией. Более того, данная модель может лечь в основу клинико-радиомиксной модели оценки изменений головного мозга, включающей не только свойства ультразвуковых изображений, но и клинико-демографические данные пациентов.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
3. Holt R.I.G., Flyvbjerg A. (eds.). Textbook of diabetes. Sixth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2024. ISBN: 978-1-119-69742-8.
4. Riddle M.C., Cefalu W.T., Evans P.H., Gerstein H.C., Nauck M.A., Oh W.K. et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438–2444. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>
5. Лебедева М.А. Особенности ведения беременности и родоразрешения при диабетической фетопатии: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / М.А. Лебедева. [Место защиты: ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова»]. Москва, 2021:120.
6. Lebedeva M.A. Features of pregnancy management and childbirth in diabetic fetopathy: dis. ... candidate of medical sciences: 14.01.01 / M.A. Lebedeva. [Place of protection: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Tomatology named after A.I. Evdokimov"]. Moscow, 2021:120.
7. Herath M.P., Beckett J.M., Hills A.P., Byrne N.M., Ahuja K.D.K. Gestational diabetes mellitus and infant adiposity at birth: A systematic review and meta-analysis of therapeutic interventions. *J. Clin. Med*. 2021;10(4):835. <https://doi.org/10.3390/jcm10040835>
8. Нуднов Н.В., Бит-Юнан Е.В., Шахвалиева Э.С., Борисов А.А., Султанова П.Н., Иванников М.Е. и др. Радиомика в дифференциальной диагностике очаговых поражений головного мозга: ретроспективное исследование. *Лучевая диагностика и терапия*. 2024;15(3):32–38. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-32-38>
9. Nudnov N.V., Bit-Yunan E.V., Shakhvalieva E.S., Borisov A.A., Sultanova P.N., Ivannikov M.E. et al. Radiomics in the differential diagnosis of focal brain lesions: a retrospective study. *Radiation diagnosis and therapy*. 2024;15(3):32–38. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-32-38>
10. Шухратбекова М.Х. Роль нейросонографии в диагностике задержки нервно-психического развития у детей раннего возраста. *Экономика и социум*. 2023;(10(113)):1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-neyrosonografii-v-diagnostike-zaderzhki-nervno-psihicheskogo-razvitiya-u-detey-rannego-vozrasta> (14.09.2025).
11. Shukhratbekova M.Kh. The role of neurosonography in the diagnosis of neuropsychic developmental delay in early children. *Economy and Society*. 2023;(10 (113)):1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-neyrosonografii-v-diagnostike-zaderzhki-nervno-psihicheskogo-razvitiya-u-detey-rannego-vozrasta> (09.14.2025).
12. Hatt M., Le Rest C.C., Tixier F., Badic B., Schick U., Visvikis D. Radiomics: Data are also images. *J. Nucl. Med*. 2019;60(Suppl. 2):38S–44S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220582>
13. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., Carvalho S., van Stiphout R.G., Granton P. et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(4):441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
14. Jiang H., Chen L., Zhao Y.J., Lin Z.Y., Yang H. Machine learning-based ultrasonics for predicting subacromial impingement syndrome stages. *J. Ultrasound Med*. 2022;41(9):2279–2285. <https://doi.org/10.1002/jum.15914>
15. Jia Y., Yang J., Zhu Y., Nie F., Wu H., Duan Y., Chen K. Ultrasound-based radiomics: current status, challenges and future opportunities. *Med. Ultrason*. 2022;24(4):451–460. <https://doi.org/10.11152/mu-3248>
16. McCague C., Ramlee S., Reinius M., Selby I., Hulse D., Piyatissa P. et al. Introduction to radiomics for a clinical audience. *Clin. Radiol*. 2023;78(2):83–98. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2022.08.149>
17. Van Griethuysen J.J.M., Fedorov A., Parmar C., Hosny A., Aucoin N., Narayan V. et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Research*. 2017;77(21):e104–e107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>
18. Triantafyllou M., Vassalou E.E., Gouliaou A.M., Tosounidis T.H., Marias K., Karantanis A.H. et al. The effect of ultrasound image pre-

processing on radiomics feature quality: A study on shoulder ultrasound. *J. Imaging Inform. Med.* 2025 Feb 6. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s10278-025-01421-w>

15. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M.A., Aerts H.J.W.L., Andrearczyk V., Apte A. et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
16. Аракелян Г.А., Оразмурадов А.А., Маяцкая Т.А., Бекбаева И.В., Котайш Г.А. Особенности новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом и прегестационным ожирением. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3). Прил.:24–29. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13904>
Arakelian G.A., Orazmuradov A.A., Mayatskaya T.A., Bekbaeva I.V., Kotaysh G.A. Features of newborns from mothers with gestational diabetes mellitus and pregestational obesity. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2020;8(3).Suppl.:24–29. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13904>

17. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Взаимосвязь результатов ультразвукового краниального исследования – нейросонографии – с исходами психомоторного развития детей, рожденных глубоко недоношенными. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):33–37. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-33-37>
Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Relationship between the results of cranial ultrasound examination – neurosonography – and the outcomes of psychomotor development of children born extremely premature. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):33–37. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-33-37>
18. Sultan L.R., Ramirez-Suarez K.I., Schenkel S.R., Schaeubinger M.M., Cerron-Vela C., Kgoale S.W. et al. Brain ultrasound radiomics identify textural differences in basal ganglia and white matter between full term newborns HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed in Botswana. *Early Hum. Dev.* 2025;210:106368. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2025.106368>

Информация о вкладе авторов

Зими́на Н.Д., Плешков М.О., Во́щенко А.О., Фомина С.В. – написание статьи, сбор данных, анализ и интерпретация данных, оформление рукописи; Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А. – разработка концепции и дизайна публикации, проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Мицеля Е.В., Толмачев И.В. – проверка интеллектуального содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Зими́на Наталья Даниловна, ассистент мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, СибГМУ Минздрава России; врач ультразвуковой диагностики, Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Россия, e-mail: falloutgerl@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9576-666X>.

Плешков Максим Олегович, младший научный сотрудник, руководитель отдела разработки медицинского программного обеспечения, научно-технологический центр «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: maksim.o.pleshkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4131-0115>.

Во́щенко Артур Олегович, лаборант-исследователь, отдел разработки медицинского программного обеспечения НТЦ «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: arthurvoshchenko@mail.ru; <https://0009-0008-8733-130X>.

Фомина Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением – врач ультразвуковой диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: statfom@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России; директор института медицины и медицинских технологий, НГУ, Новосибирск, Россия, e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.

Мицеля Елена Вадимовна, аспирант кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России; врач-эндокринолог, Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Россия, e-mail: voelva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1429-3604>.

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, руководитель научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: ivantolm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>.

Information on author contributions

Zimina N.D., Pleshkov M.O., Voshchenko A.O., and Fomina S.V. manuscript writing, data collection, data analysis and interpretation; Samoylova Yu.G., Kudlay D.A. conceptualization and design of the publication, critical revision of intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Mitselya E.V. and Tolmachev I.V. critical revision of intellectual content.

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

Information about the authors

Natalya D. Zimina, Assistant, Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, SSMU; Ultrasound Diagnostics Physician, I.D. Yevtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia, e-mail: falloutgerl@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9576-666X>.

Maxim O. Pleshkov, Junior Research Scientist, Head of the Medical Software Development Department, Digital Medicine and Cyberphysics Research and Technology Center, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: maksim.o.pleshkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4131-0115>.

Artur O. Voshchenko, Research Assistant, Medical Software Development Department, Scientific and Technical Center "Digital Medicine and Cyberphysics", SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: arthurvoshchenko@mail.ru; <https://0009-0008-8733-130X>.

Svetlana V. Fomina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department – Ultrasound Diagnostics Physician, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: statfom@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

Yulia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics with a Course in Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russia; Director of the Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

Dmitry A. Kudlay, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.

Elena V. Mitselya, Graduate Student, Department of Pediatrics with a Course in Endocrinology, SSMU; Endocrinologist, I.D. Yevtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia, e-mail: voelva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1429-3604>.

Ivan V. Tolmachev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Digital Medicine and Cyberphysics Research and Technology Center, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: ivantolm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>.

Received 15.10.2025;
review received 17.11.2025;
accepted for publication 19.11.2025.

Поступила 15.10.2025;
рецензия получена 17.11.2025;
принята к публикации 19.11.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2725>
УДК 579.61:615.28-092

Антибактериальная и антимикотическая активность производных бензофеназина: исследование *in vitro*

Надточий В.В.¹, Алтоби А.М.К.¹, Аминева П.Г.^{2, 3}, Никонов И.Л.^{1, 4, 5},
Зырянов Г.В.^{1, 5}, Русинов В.Л.^{1, 5}

¹ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (УрФУ), 620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

² Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (УГМУ Минздрава России), 620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Общество с ограниченной ответственностью «Кволити Мед», 620142, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Машинная, 1

⁴ Уральский государственный лесотехнический университет (УГЛТУ), 620100, Российская Федерация, Екатеринбург, Сибирский тракт, 37

⁵ Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН), 620990, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

Аннотация

Введение. На сегодняшний день одной из актуальных проблем здравоохранения является нарастающая антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов. В связи с этим повышается потребность в изыскании новых противомикробных средств для медицинского применения. Ранее нами предварительно был исследован антибактериальный потенциал данной группы соединений, на основании чего мы можем говорить о производных бензофеназина как о перспективных антимикробных агентах. В данной статье представлено исследование противомикробных свойств новых синтезированных соединений группы бензофеназинов.

Цель исследования: оценить антибактериальный и противогрибковый потенциал производных бензофеназина в экспериментальных условиях *in vitro*.

Материал и методы. Применена методика определения противомикробной активности таких производных бензофеназина, как незамещенный бензофеназин-5-ол (VN-13), о-метилированный бензофеназин-5-ол (VN-16-3), 4,5-дифторбензофеназин-5-ол (VN-11), а также о-метилированный 4,5-дифторбензофеназин-5-ол (VN-35-3) путем титрования в стерильном 96-луночном планшете с последующим высевом на плотные питательные среды. Противомикробную активность соединений регистрировали в отношении таких возбудителей инфекционных заболеваний, как *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*), CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*), *Burkholderia cenocepacia*, *Candida albicans*. Антибактериальный и противогрибковый потенциал соединений оценивали по наличию или отсутствию роста колоний микроорганизмов в присутствии различных концентраций исследуемых бензофеназинов (от 2000 мкг/мл до 0,016 мкг/мл).

Результаты. По результатам исследования было показано, что все исследуемые производные бензофеназина продемонстрировали антибактериальную активность в отношении *Streptococcus agalactiae* и *Burkholderia cenocepacia*. В отношении других испытываемых штаммов, включая полирезистентные, проявил активность только незамещенный бензофеназин-5-ол под кодом VN-13. Невосприимчивыми к исследуемым соединениям оказались *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Заключение. Показано, что производные бензофеназина проявляют бактерицидную или бактериостатическую активность в отношении ряда бактерий, в том числе полирезистентных штаммов, а также грибов рода *Candida*. На основании полученных результатов можно предполагать актуальность дальнейших исследований в направлении изучения эффективности и безопасности бензофеназинов как перспективных противомикробных и противогрибковых средств.

Ключевые слова:	антибиотикорезистентность; антибактериальная активность; антимикотическая активность; медицинская химия; доклинические исследования; бензофеназины.
Ресурсное обеспечение:	исследование проведено на базе микробиологической лаборатории ООО «Кволити Мед».
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания (гос. рег. тема № 124020200072-0).

Для цитирования: Надточий В.В., Алтоби А.М.К., Аминова П.Г., Никонов И.Л., Зырянов Г.В., Русинов В.Л. Антибактериальная и антимикотическая активность производных бензофеназина: исследование *in vitro*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(4):150–157. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2725>

Antibacterial and antimycotic activity of benzophenazine derivatives: an *in vitro* study

Nadtochiy V.V.¹, Altobee A.M.K.¹, Amineva P.G.^{2, 3}, Nikonov I.I.^{1, 4, 5},
Zyrianov G.V.^{1, 5}, Rusinov V.L.^{1, 5}

¹ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (UrFU), 19, Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

² Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (USMU), 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

³ Quality Med. 1, Mashinnaya st., Yekaterinburg, 620142, Russian Federation

⁴ Ural State Forestry Engineering University (USFEU), 37, Sibirskiy trakt, Yekaterinburg, 620100, Russian Federation

⁵ I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;
(I.Ya. Postovsky Research Institute, UBRAS), 22, S. Kovalevskaya str., Yekaterinburg, 620990, Russian Federation

Abstract

Introduction. Today, one of the urgent health problems is the increasing antibiotic resistance of pathogenic microorganisms. In this regard, there is an increasing need to find new antimicrobial agents for medical use. Benzophenazine derivatives may be an example of promising antimicrobial agents. This article presents a study of the antimicrobial properties of newly synthesized compounds of the benzophenazine group.

Aim: To evaluate the antibacterial and antifungal potential of benzophenazine derivatives under experimental conditions *in vitro*.
Material and Methods. The antimicrobial activity of a panel of benzophenazine derivatives – unsubstituted benzophenazin-5-ol (VN-13), o-methylated benzophenazin-5-ol (VN-16-3), 4,5-difluorobenzophenazin-5-ol (VN-11), and o-methylated 4,5-difluorobenzophenazin-5-ol (VN-35-3) – was assessed by titration in sterile 96-well plates, followed by plating on solid media. The antimicrobial activity of the compounds was evaluated against pathogens of infectious diseases such as *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*), CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*), *Burkholderia cenocepacia*, *Candida albicans*. The antibacterial and antifungal potential of the compounds was assessed by the presence or absence of microbial colony growth at various concentrations of the benzophenazines (from 2000 µg/ml to 0.016 µg/ml).

Results. The study results demonstrated that all tested benzophenazine derivatives exhibited antibacterial activity against *Streptococcus agalactiae* and *Burkholderia cenocepacia*. Against other tested strains, including multidrug-resistant ones, only unsubstituted benzophenazine-5-ol (VN-13) showed activity. *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* ATCC 25922 were resistant to all studied compounds.

Conclusion. Benzophenazine derivatives demonstrate bactericidal or bacteriostatic activity against a number of bacteria, including polyresistant strains, as well as fungi of the genus *Candida*. Based on the results obtained, it is possible to assume the relevance of further research in the direction of studying the efficacy and safety of benzophenazines as promising antimicrobial agents.

Keywords:	antibiotic resistance; antibacterial activity; antimycotic activity; medical chemistry; preclinical studies; benzophenazines.
Resource support:	the study was conducted on the basis of the microbiological laboratory of Quality Med LLC.
Funding:	the work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation within the framework of the state assignment (subject no. state reg. 124020200072-0).
For citation:	Nadtochiy V.V., Altobee A.M.K., Amineva P.G., Nikonov I.I., Zyrianov G.V., Rusinov V.L. Antibacterial and antimycotic activity of benzophenazine derivatives: an <i>in vitro</i> study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):150–157 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2725

Введение

Антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов – одна из глобальных проблем современной медицины. Нарастающая устойчивость патогенов к антимикробной терапии повышает количество госпитальных пациентов и летальных исходов среди них, повышая нагрузку на систему здравоохранения в целом. По последним прогнозам, в течение следующих 25 лет более 39 млн человек могут умереть от инфекционных заболеваний, вызываемых антибиотикорезистентными микроорганизмами [1]. Так, Всемирная организация здравоохранения выделяет список приоритетных бактериальных возбудителей для проведения исследований и создания новых антибиотиков. Согласно данному перечню, наиболее приоритетными возбудителями считают *Acinetobacter baumannii*, бактерии порядка *Enterobacterales*, *Mycobacterium tuberculosis*, в отношении которых часто приходится говорить не только о множественной лекарственной устойчивости, но даже и о панрезистентности. Среди прочих мишеней для получения новых антибиотиков также отмечают такие серьезные возбудители инфекционных заболеваний, как *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие [2].

Важно упомянуть о серьезной ситуации с антибиотикорезистентными штаммами не только в мировой практике, но и в российских стационарах, часто об этой проблеме сообщают врачи-клинические фармакологи и врачи отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильных больниц. Наиболее угрожающей в российской практике является проблема множественной устойчивости к антибиотикам таких бактериальных штаммов, как *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [3].

В свете данной проблемы направленное изыскание новых антибактериальных средств является критически значимой задачей, особенно если учесть, что традиционные классы антибиотиков (бета-лактамы, фторхинолоны, гликопептиды) постепенно теряют эффективность из-за распространения бактерий с высокой степенью резистентности (MRSA, VRE, БЛРС-продуцентов). Так, интерес в области медицинской химии и современной фармакологии [4, 5] представляют производные феназина, в том числе бензофеназины, являющиеся соединениями с широким спектром биологической активности. На сегодняшний день в научных публикациях имеется информация об антибактериальных [5–7], противотуберкулезных [8, 9], противогрибковых [10] и противоопухолевых [11] свойствах производных бензофеназина. Немаловажен тот факт, что среди гетероциклических соединений на базе феназинового каркаса уже имеются одобренные и применяемые в клинической практике лекарственные средства. Так, например, препарат клофазимин является значимым средством для терапии туберкулеза с пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью, а также обладает выраженным противолепрозным действием [4]. Ранее нами были рассмотрены современные методологии для синтеза производных бензофеназина, а также представлены сведения о биологической активности данных соединений [12].

Цель исследования: изучить антибактериальные и противогрибковые свойства новых производных бензофеназина в экспериментальных условиях *in vitro*.

Материал и методы

Объектами для оценки антибактериальной и противогрибковой активности стали незамещенный бензофеназин-5-ол (VN-13) и его фторзамещенное производное (VN-11), ранее синтезированные путем конденсации 1,4-нафтохинона и соответствующего диамина в условиях механохимического истирания, а также их алкилированные производные (VN-16-3 и VN-35-3), полученные о-метилированием бензофеназинов (рис. 1). Структуры соединений подтверждены методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрического и элементного анализа. Для проведения исследования 5 мг каждого соединения растворяли в пробирках с 1 мл диметилсульфоксида.

Все объемы жидкостей в работе отбирали при помощи автоматических дозаторов переменного объема Sartorius mLine pipette 100–1000 мкл, 1–10 мл (Sartorius, Германия).

В данной работе использовали методику градиента концентраций, зачастую применяемую для исследования биологической активности перспективных соединений [13–15].

Для проведения исследования были отобраны музейные штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 из коллекции микробиологической лаборатории ООО «Кволити Мед», а также выделенные в микробиологической лаборатории ООО «Кволити Мед» из биоматериалов пациентов клинические штаммы *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, клинические полирезистентные штаммы MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*), CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) и клинический штамм грибов вида *Candida albicans*. Клинические изоляты были идентифицированы методом времяпролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF MS на масс-спектрометре VITEK MS (BioMerieux, Франция), после чего были использованы для *in vitro* исследования антибактериальной и противогрибковой активности производных бензофеназина. Выбор бактериальных штаммов для работы обусловлен удобством музейных штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* в целях изучения возможной селективности бензофеназинов (грамотрицательные и грамположительные бактерии) как потенциальных противомикробных агентов. Кроме того, в исследование были активно включены клинические штаммы, в частности полирезистентные возбудители нозокомиальных инфекций, так как нас интересует действие соединений на данные мишени с точки зрения альтернативного пути противомикробного эффекта в присутствии нескольких механизмов резистентности к антибиотикам.

Наличие генов устойчивости к гликопептидным и бета-лактамам антибиотикам у резистентных штаммов определяли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью набора «Бакрезиста GLA» и амплификатора «ДТпрайм» (ДНК-Технология, Россия).

Бактериальный / грибковый инокулюм готовили перед исследованием следующим образом: в пробирку со стерильным раствором 4,5 мл натрия хлорида бактериологической петлей вносили культуру микроорганизма под контролем мутности по МакФарланду (0,5) при помощи денситометра DensiCHEK (BioMerieux, Франция), после чего 60 мкл полученной суспензии переносили в про-

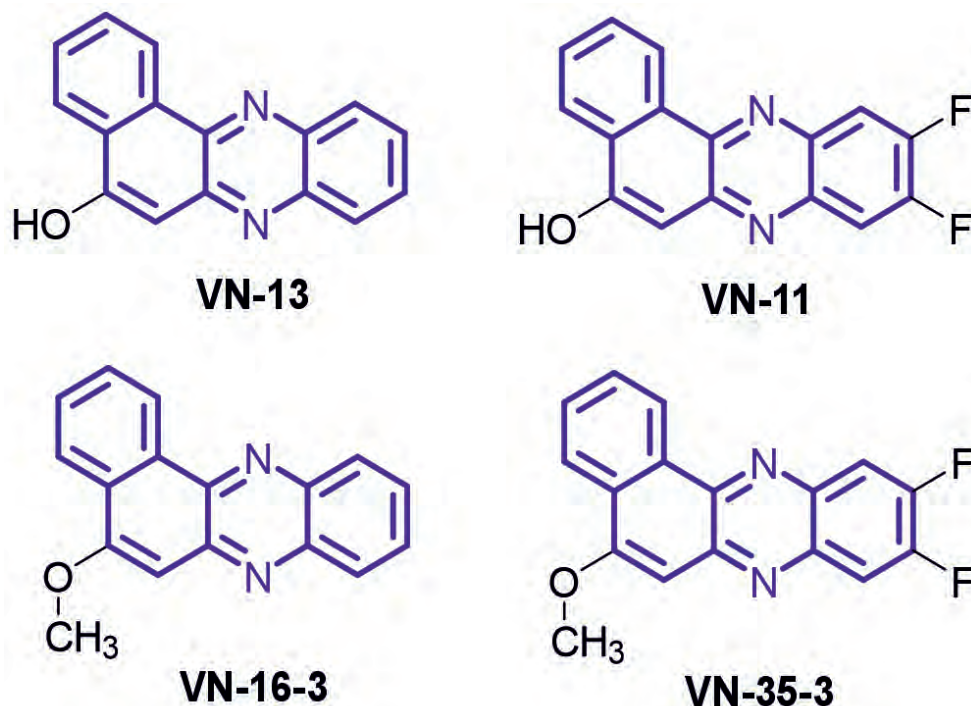


Рис. 1. Структуры и коды синтезированных соединений
 Fig. 1. Structures and codes of synthesized compounds

бирки с 13 мл бульона Мюллера – Хинтона (Laboratorios Conda, S.A., Испания) (для бактериальных культур) или бульона Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия) (для грибковых культур).

Методика определения чувствительности микроорганизмов к исследуемым соединениям основана на стандарте, утвержденном ГОСТ Р ИСО 20776-2022. Во все лунки стерильного 96-луночного планшета вносили 50 мкл стерильной питательной среды – бульона Мюллера Хинтона (для оценки роста бактериальных культур в присутствии соединений) или бульона Сабуро (для оценки роста грибковых культур). Затем в первую лунку вносили 100 мкл раствора исследуемого соединения с последующим разведением его по 12,5 мкл от первой до последней лунки стрипа в планшете, после чего в каждую лунку добавляли по 100 мкл бактериального / грибкового инокулята, по такой же схеме был исследован растворитель – диметилсульфоксид (ЭКОС-1, Россия), чтобы оценить и отделить его возможный противомикробный эффект от биологической активности исследуемых соединений. В отдельные лунки планшета вносили 100 мкл инокулята без вещества (положительный контроль) и 100 мкл чистого бульона Мюллера Хинтона (отрицательный контроль). После внесения всех компонентов в лунки планшет инкубировали в термощейкере (Randox Inc., Великобритания) в течение 10 мин при комнатной температуре, а затем 24 ч инкубировали в микробиологическом термостат-инкубаторе Heratherm IMH60 (ThermoScientific, США) при температуре $35 \pm 0,5$ °C. После инкубирования в термостате был произведен высеив по 10 мкл содержимого лунок на плотные питательные среды (для бактериальных культур был использован мясо-пептонный агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия), для грибковой культуры – агар Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия)), инкубировали 24 ч в термостате при температуре $35 \pm 0,5$ °C. После инкубирования учитывали результаты исследования.

Нами исследованы 4 соединения (VN-13, VN-16-3, VN-11, VN-35-3). Для каждого соединения проведено 9 измерений, каждое значение которого соответствует минимальной подавляющей концентрации (МПК) (в мкг/мл) для одного из 9 исследованных микроорганизмов. В целом, проанализированы 36 измерений (4 соединения $\times$ 9 микроорганизмов).

Результаты

Ниже представлены результаты исследования антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных производных бензофеназина (в виде минимальной подавляющей концентрации, выраженной в мкг/мл) (табл. 1).

Исследование клинических и музейных штаммов на наличие генов резистентности методом ПЦР-РВ было проведено для оценки антибактериальной активности и способности молекул бензофеназина обходить конкретные механизмы антибиотикорезистентности устойчивых штаммов бактерий. В геноме MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) обнаружен ген *mecA*, в геноме VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) – ген *vanA*, в геноме CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) – гены *bla*(OXA-40) и *bla*(OXA-51). В данном случае ген *mecA* кодирует белок транспептидазу, который позволяет синтезировать пептидогликан для формирования клеточной стенки бактерии в присутствии бета-лактамовых антибиотиков, ген *vanA* позволяет синтезировать субстрат для образования пептидогликана в присутствии гликопептидов, в свою очередь, гены *bla*(OXA-40) и *bla*(OXA-51) кодируют бета-лактамазы – ферменты, способствующие разрушению молекул бета-лактамов.

Учет результатов теста противомикробной активности проводился по критериям отсутствия роста колоний микроорганизмов (бактерицидное / фунгицидное действие)

Таблица 1. Неврологический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов в группах No CILCA и CILCA

Table 1. Neurological status in the early postoperative period in patients in the No CILCA and CILCA groups

Культура микроорганизмов	Коды соединений и минимальные подавляющие концентрации (мкг/мл)			
	VN-13	VN-16-3	VN-11	VN-35-3
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Не активен	Не активен	Не активен	Не активен
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10,3	256,4	51,3	256,4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	51,3	Не активен	Не активен	Не активен
<i>Candida albicans</i>	256,4	Не активен	Не активен	Не активен
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Не активен	Не активен	Не активен	Не активен
MRSA	51,3	Не активен	Не активен	Не активен
VRE	51,3	Не активен	Не активен	Не активен
CRAB	256,4	Не активен	Не активен	Не активен
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	256,4	256,4	256,4	256,4

Примечание: MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE – vancomycin-resistant *Enterococcus*, CRAB – carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

или ингибирования их роста (бактериостатическое / фунгистатическое действие) в сравнении с растворителем – диметилсульфоксидом (рис. 2).

Так, в отношении музейного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 соединение VN-13 (незамещенный бензофеназин-5-ол) проявляет бактерицидное действие с МПК = 51,3 мкг/мл, в то время как прочие исследованные соединения не проявили никакой активности. В отношении бактериальных штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* активность всех соединений не была выявлена, отмечался рост колоний во всех концентрациях. В отношении клинического штамма *Streptococcus agalactiae* выявили активность всех исследованных производных бензофеназина, в случае VN-13 обнаружили полное отсутствие роста колоний с МПК = 10,3 мкг/мл. В свою очередь МПК соединений VN-16-3, VN-11, VN-35-3 составила 256,4, 51,3 и 256,4 мкг/мл соответственно. Подобная картина наблюдалась по результатам исследования антибактериальной активности бензофеназинов в отношении *Burkholderia cepacia complex*, а именно *Burkholderia cenocepacia*, где соединения VN-13 и VN-16-3, незамещенные фтором в положениях 4 и 5 феназинового гетероцикла, проявляли бактерицидный эффект с МПК = 256,4 мкг/мл в обоих случаях, в то время как 4,5-дифторзамещенные производные VN-11 и VN-35-3 отмечены бактериостатическим эффектом, однако МПК также составила 256,4 мкг/мл. В отношении клинических полирезистентных штаммов MRSA и VRE выявили бактериостатический эффект соединения VN-13 с МПК = 51,3 мкг/мл в обоих случаях, прочие испытываемые молекулы бензофеназина при этом не проявляли активность. В отношении штамма CRAB зарегистрировали бактериостатическую активность только в случае соединения VN-13 с МПК = 256,4 мкг/мл.

Помимо антибактериальной активности производных бензофеназина в нашей работе мы исследовали их противогрибковый потенциал. Так, на примере *Candida albicans* отмечали фунгистатический эффект VN-13 с МПК = 256,4 мкг/мл, прочие исследованные соединения не проявили активность.

В свою очередь диметилсульфоксид (ДМСО), в котором растворяли соединения для исследования, не показал антибактериальной или противогрибковой активности более первого разведения (в случае штамма *Streptococcus agalactiae* не более второго разведения) (см. рис. 2).

В результате все исследованные соединения продемонстрировали антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Streptococcus agalactiae* и *Burkholderia cenocepacia*. В отношении других испытываемых штаммов, включая резистентные, только соединение VN-13 (незамещенный бензофеназин-5-ол) проявило активность, исключение впрочем составили *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* ATCC 25922. Прочие тестируемые соединения не показали антибактериальной или антимикотической активности в отношении исследованных штаммов.

Обсуждение

По результатам проведенных исследований значимые результаты показал незамещенный бензофеназин-5-ол в отношении ряда культур микроорганизмов. Активность других соединений была отмечена только в отношении видов *Streptococcus agalactiae*, который является серьезным патогеном новорожденных детей и *Burkholderia cenocepacia* – возбудителя тяжелых инфекций у пациентов с муковисцидозом, а также иммунокомпрометированных пациентов. В случае прочих соединений отсутствие активности или ее узкий спектр против других испытываемых штаммов может свидетельствовать о важности для этой активности гидроксильной группы как фармакофорного участка, в молекуле феназинового гетероцикла – в молекуле незамещенного бензофеназин-5-ола гидроксил присутствует (см. рис. 1). Представляет особый интерес действие незамещенного бензофеназин-5-ола в отношении клинических полирезистентных штаммов MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) и CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) с имеющимися у них генами резистентности к антибиотикам, а также *Burkholderia cenocepacia*. В случае CRAB и *Burkholderia cenocepacia* отмечается достаточно высокая подавляющая концентрация. Необходимо учитывать, что данные микроорганизмы не являются музейными, выделены у пациентов ОРИТ стационаров и обладают крайне высокой степенью антибиотикорезистентности, поэтому полученные результаты можно считать перспективными. Эффективность незамещенного бензофеназин-5-ола в отношении устойчивых штаммов бактерий может быть связана с тем, что его структура полностью отличается от структуры бета-лактамов и гликопептидных антибиотиков. Это вещество имеет другие фармакофорные участки, которые не

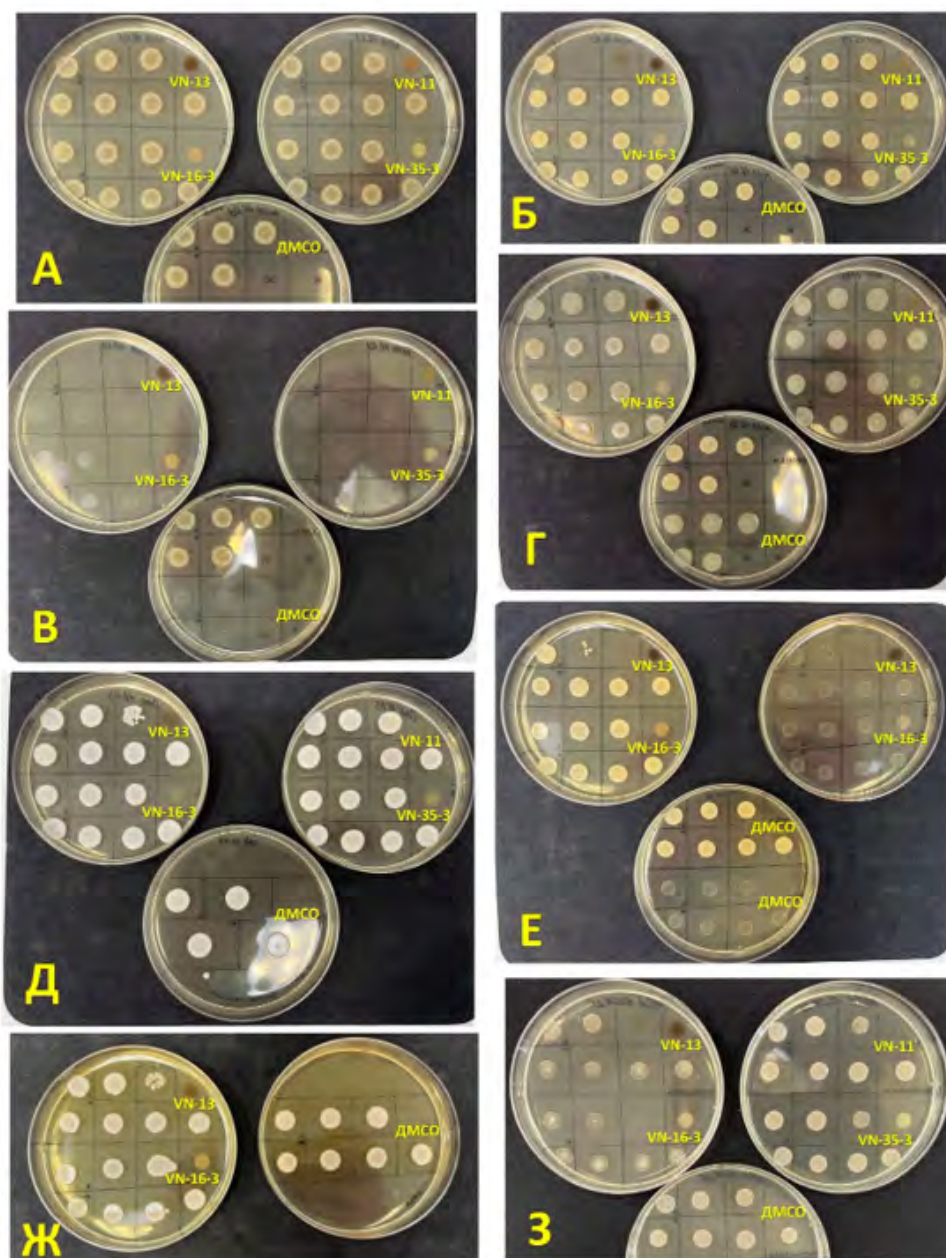


Рис. 2. Результаты исследования противомикробной активности производных бензофеназинов методом градиента концентраций после посева на плотные питательные среды в отношении: А) *Escherichia coli* ATCC 25922, Б) *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, В) *Streptococcus agalactiae*, Г) *Pseudomonas aeruginosa*, Д) *Candida albicans*, Е) MRSA (слева), VRE (справа), Ж) CRAB, 3) *Burkholderia cenocepacia*

Fig. 2. Results demonstrating the antimicrobial activity of benzophenazine derivatives by the concentration gradient method after sowing on solid nutrient medium. А) *Escherichia coli* ATCC 25922, Б) *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, В) *Streptococcus agalactiae*, Г) *Pseudomonas aeruginosa*, Д) *Candida albicans*, Е) MRSA (left), VRE (right), Ж) CRAB, 3) *Burkholderia cenocepacia*

препятствуют конформационному связыванию незамещенного бензофеназин-5-ола с сайтами на поверхности бактериальной клетки, не способствуют формированию альтернативного субстрата для синтеза пептидогликана (в случае VRE и MRSA), а также не инактивируют молекулу бензофеназин-5-ола. Эти суждения необходимо подтверждать дополнительными экспериментальными исследованиями.

Таким образом, незамещенный бензофеназин-5-ол представляет интерес как потенциальный кандидат в антибактериальные и антимикотические средства. В дальнейшем планируется проверка его противомикробного потенциала широким набором бактериальных и грибковых

культур и исследованием его дозозависимого эффекта. Прочие производные бензофеназина, попавшие в данное исследование, проявили антибактериальный эффект только в отношении *S. agalactiae* и *B. cenocepacia*, однако их активность следует оценить в отношении и других биологических мишеней, не попавших в данную работу. Примечательно, что добавление фтора в бензофеназиновый каркас не привело к ожидаемому нами потенцированию антибактериального или противогрибкового эффектов, а в большинстве случаев даже снижало их.

По результатам исследования было отмечено отсутствие подавления роста штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* у всех испытываемых сое-

динений, что потенциально может быть связано с особенностями строения наружной мембраны грамотрицательных бактерий, включающей липополисахаридный слой, который может быть барьером для гидрофобных молекул производных бензофеназина. То же можно сказать и об относительно низкой эффективности соединений в отношении *Burkholderia cenocepacia* и CRAB – представителей грамотрицательных бактерий. Вместе с тем это может указывать на специфическую мишень, отсутствующую или менее уязвимую у данных бактерий.

На основании полученных результатов понятно, что наибольшую активность изученные соединения проявляют в отношении грамположительных возбудителей. Возможным механизмом противомикробного действия производных бензофеназина может быть продукция активных форм кислорода (АФК), интеркалирование в ДНК, ингибирование дыхательной цепи [16]. Грамположительные микроорганизмы за счет строения своей клеточной стенки, благодаря присутствию пептидогликана, наиболее проницаемы для молекул бензофеназинов и наиболее подвержены действию АФК, так как обладают менее развитой системой антиоксидантной защиты, в отличие от некоторых грамотрицательных бактерий. Эта гипотеза требует проверки в дальнейших исследованиях на расширенных выборках микроорганизмов.

Крайне интересным вопросом для рассмотрения является возможность комбинированной схемы для дальнейших доклинических испытаний, а именно изучение возможного синергизма в противомикробном действии при добавлении к раствору бензофеназинов других перспективных соединений. Кроме того, существует необходимость поиска конкретных точек связывания лиганда (молекулы производного бензофеназина) с мишенью, например, методами докинга *in silico*, спектроскопии ядерного магнитного резонанса или микрокалориметрии.

Результаты исследования имеют особое значение в связи с нарастающей устойчивостью бактерий к антимикробной терапии и укрепляют точку зрения на производные бензофеназина как потенциальные противомикробные агенты. Отметим, что при некоторой химической модификации возможно повышение фармакологической активности данных соединений, что является приоритетом для наших дальнейших исследований. Помимо модификации молекул также важно провести оценку острой токсичности соединений, которую можно прогнозировать при помощи методов молекулярного моделирования, а затем подтвердить *in vivo*. Дальнейшие исследования в экспериментальных условиях *in vivo* могут дать расширенную картину фармакодинамических и фармакокинетических параметров интересующих нас производных бензофеназина.

Выводы

1. Незамещенный бензофеназин-5-ол продемонстрировал наиболее выраженную активность среди всех исследованных производных бензофеназина, в том числе:

- высокую антибактериальную активность против *Streptococcus agalactiae* (МПК = 10,3 мкг/мл);
- умеренную антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA и VRE (МПК в пределах 51,3 мкг/мл);
- слабую антибактериальную / антимикотическую активность против *Burkholderia cenocepacia*, CRAB и *Candida albicans* (МПК = 256,4 мкг/мл).

2. *Streptococcus agalactiae* и *Burkholderia cenocepacia* оказались единственными штаммами, показавшими разную степень чувствительности ко всем исследованным производным бензофеназина.

3. *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* ATCC 25922 были устойчивы ко всем испытанным соединениям.

4. Незамещенный бензофеназин-5-ол можно рассматривать в качестве перспективной молекулы-кандидата в антимикробные средства.

5. Направленная химическая модификация структуры незамещенного бензофеназин-5-ола рекомендована для повышения его антимикробной активности.

Литература / References

1. Naghavi M., Vollset S.E., Ikuta K.S., Swetschinski L.R., Gray A.P., Wool E.E. et al. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
2. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/978924009346> (04.02.2025).
3. Зарипова Г.Р., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., Закирова Г.Н., Тергулова Г.Р. Нозокомиальные возбудители у пациентов ОРПТ в многопрофильном стационаре: профиль и резистентность патогенов. *Клин. фармакол. и терапия*. 2025;1:33–39. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-1-33-39>
4. Zaripova G.R., Bakirov B.A., Kudlay D.A., Zakirova G.N., Teregulova G.R. Nosocomial pathogens in ICU patients in a multidisciplinary hospital: profile and resistance of pathogens. *Clin. pharmacol. and therapy*. 2025;1:33–39. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-1-33-39>
5. Xu J., Koval A., Katanaev V. L. Clofazimine: A journey of a drug. *Biomed. Pharmacother.* 2023;167:115539. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115539>
6. Thalhammer K.O., Newman D.K. A phenazine-inspired framework for identifying biological functions of microbial redox-active metabolites. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2023;75:102320. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102320>
7. Olyaei A., Ghaleghovandi N., Moghadami F., Sadeghpour M., Abediha S. Design, synthesis, antimicrobial, antibiofilm evaluation and Z/E-isomerization of novel 6-((arylamino)methylene)benzo[a] phenazine-5(6H)-ones induced by organic solvent. *RSC Adv.* 2023;13(42):29393–29400. <https://doi.org/10.1039/d3ra05788g>
8. Krishnaiah M., Almeida N., Udumula V., Song Z., Chhonker Y.S., Abdelmoaty M.M. et al. Synthesis, biological evaluation, and metabolic stability of phenazine derivatives as antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:936–947. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.026>
9. Garrison A.T., Abouelhassan Y., Norwood V.M., Kallifidas D., Bai F., Nguyen M.T. et al. Structure-activity relationships of a diverse class of halogenated phenazines that targets persistent, antibiotic-tolerant bacterial biofilms and *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Chem.* 2016;59:3808–3825. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b02004>
10. Garrison A.T., Abouelhassan Y., Kallifidas D., Bai F., Ukhanova M., Mai V. et al. Halogenated phenazines that potentially eradicate biofilms, MRSA persister cells in non-biofilm cultures, and *Mycobacterium tuberculosis*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2015;54(49):14819–14823. <https://doi.org/10.1002/anie.201508155>
11. Qin C., Yu D., Zhou X., Zhang M., Wu Q., Li J. et al. Synthesis and antifungal evaluation of PCA amide analogues. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2019;21(6):587–596. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1461843>
12. Le-Nhat-Thuy G., Thi T.A.D., Thi Q.G.N., Thi P.H., Nguyen T.A., Nguyen H.T. et al. Synthesis and biological evaluation of novel benzo[a] pyridazino[3,4-c]phenazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021;43:128054. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128054>
13. Nadtochiy V.V., Nikonov I.L., Zyryanov G.V. Modern approaches to the synthesis of phenazine derivatives (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2024;60:233–235. <https://doi.org/10.1007/s10593-024-03325-z>
14. Shi Z., Zhang J., Wang Y., Hao S., Tian L., Ke C. et al. Antibacterial effect and mechanisms of action of forsythoside B, alone and in combination with antibiotics, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Phytomedicine*. 2024;135:156038. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156038>

14. Yadav J., Kaushik C.P. Sulfonamide tethered 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Synthesis and antibacterial evaluation. *Synthetic Communications*. 2024;54,7:536–552. <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2320842>
15. Esposito A., D'Alonzo D., Stabile M., Firpo V., Migliaccio A., Artiano R. et al. Synthesis of a di-O-acylated deoxynojirimycin (DNJ) derivative and evaluation of its antibacterial and antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Carbohydr. Res.* 2025;550:109379. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109379>
16. Yan J., Liu W., Cai J., Wang Y., Li D., Hua H. et al. Advances in phenazines over the past decade: review of their pharmacological activities, mechanisms of action, biosynthetic pathways and synthetic strategies. *Mar. Drugs*. 2021;19(11):610. <https://doi.org/10.3390/md19110610>

Информация о вкладе авторов

Надточий В.В. – разработка дизайна исследования, проведение исследования, подготовка рукописи; Алтоби А.М.К. – подготовка соединений для исследования, подготовка рукописи; Аминова П.Г. – разработка дизайна исследования, консультирование по вопросам медицинской микробиологии; Никонов И.Л. – консультирование по вопросам органического синтеза; Зырянов Г.В. – консультирование по вопросам органического синтеза, проверка интеллектуального содержания исходного варианта статьи и ее корректировка; Русинов В.Л. – общее руководство, разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Надточий Вадим Валерьевич, аспирант, УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, e-mail: nadtochiy-99@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0001-4760-7315>.

Алтоби Акил Махди Кетаб, аспирант, УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, e-mail: aqeel.mahdi96@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0008-0040-495X>.

Аминова Полина Геннадьевна, заведующий лабораторией, врач-медицинский микробиолог, Кволити Мед; ассистент, кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, аспирант, УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург, Россия, e-mail: pga@qualitymed.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9752-5054>.

Никонов Игорь Леонидович, канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник, УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; научный сотрудник, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; доцент, УГЛТУ, Екатеринбург, Россия, e-mail: igor.nikonov.ekb@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2493-0056>.

Зырянов Григорий Васильевич, д-р хим. наук, профессор, кафедра органической и биомолекулярной химии, УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; главный научный сотрудник, ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия, e-mail: g.v.zyrianov@urfu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>.

Русинов Владимир Леонидович, д-р хим. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии, УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; ведущий научный сотрудник, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия, e-mail: v.l.rusinov@urfu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1705-4078>.

Information on author contributions

Nadtochiy V.V. – study design, research, preparation of the manuscript; Altobee A.M.K. – preparation of compounds for research, preparation of the manuscript; Amineva P.G. – study design, advising on medical microbiology; Nikonov I.L. – advising on organic synthesis; Zyrianov G.V. – advising on organic synthesis issues, checking the intellectual content of the original version of the article and correcting it; Rusinov V.L. – general management, study concept, preparation of the manuscript.

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

Information about the authors

Vadim V. Nadtochiy, Graduate Student, UrFU, Yekaterinburg, Russia, e-mail: nadtochiy-99@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0001-4760-7315>.

Aqeel M.K. Altobee, Graduate Student, UrFU, Yekaterinburg, Russia, e-mail: aqeel.mahdi96@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0008-0040-495X>.

Polina G. Amineva, Head of the Laboratory - Medical Microbiologist, Quality Med; Assistant, Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, USMU; postgraduate student, USMU, Yekaterinburg, Russia, e-mail: pga@qualitymed.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9752-5054>.

Igor L. Nikonov, Cand. Sci. (Chem.), Leading Research Scientist, UrFU; Researcher, I.Ya. Postovsky Research Institute, UBRAS; Associate Professor, USFEU, Yekaterinburg, Russia, e-mail: igor.nikonov.ekb@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2493-0056>.

Grigory V. Zyrianov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Organic and Biomolecular Chemistry, UrFU; Chief Researcher, I.Ya. Postovsky Research Institute, UBRAS, Yekaterinburg, Russia, e-mail: g.v.zyrianov@urfu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>.

Vladimir L. Rusinov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department, Department of Organic and Biomolecular Chemistry, UrFU; Leading Research Scientist, I.Y. Postovsky Research Institute, UBRAS, Yekaterinburg, Russia, e-mail: v.l.rusinov@urfu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1705-4078>.

Received 08.07.2025;
review received 29.07.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

Поступила 08.07.2025;
рецензия получена 29.07.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-158-168>
УДК 615.322:303.447.3

Экспериментальное исследование дитерпенового алкалоида зонгорина в отношении его антиноцицептивной активности и возможных нежелательных эффектов

Нестерова Ю.В.¹, Мухомедзянов А.В.², Поветьева Т.Н.¹, Суслов Н.И.¹,
Кульпин П.В.¹, Всяких О.В.¹, Зюзьков Г.Н.¹, Жданов В.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

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. На различных моделях химического и термического болевого раздражения выявлено участие опиоидных и каннабиноидных рецепторов в реализации антиноцицептивного действия дитерпенового алкалоида зонгорина, выделенного из надземной части аконита бородатого (*Aconitum barbatum*). Вовлеченность опиоидных рецепторов в механизм антиноцицептивной активности зонгорина предусматривает необходимость изучения его потенциальных побочных эффектов, характерных для наркотических анальгетиков. Возможно участие TRPA1-рецепторов в механизме анальгетического действия зонгорина, что требует дальнейшего исследования на моделях механического болевого повреждения с формалиновой гипералгезией.

Цель исследования: изучение антиноцицептивной активности дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг в Рэндалл-Селитто тесте на фоне формалиновой гипералгезии и его возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков.

Материал и методы. Исследование выполнено на аутбредных мышах-самцах CD1 и мышах линии CBA, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Дитерпеновый алкалоид атизинового ряда зонгорин вводили животным *per os* в установленной ранее наиболее эффективной дозе 25 мкг/кг. В качестве референс-препаратов применяли трамадол (KRKA) в дозе 20 мг/кг и кеторол (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в дозе 6 мг/кг. Изучение антиноцицептивной активности проводили на модели механического болевого воздействия в Рэндалл-Селитто тесте с помощью анальгезиметра компании Ugo Basile (Италия) на фоне формалиновой гипералгезии и без нее. Для изучения влияния зонгорина на частоту дыхания у ненаркотизированных мышей регистрировали число дыхательных движений за минуту после 5-кратного введения алкалоида и препарата сравнения трамадола. Синдром отмены оценивали с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона (Sigma). Влияние алкалоида на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изучали в тесте «угольная метка».

Результаты. Антиноцицептивный эффект зонгорина в Рэндалл-Селитто тесте при его однократном введении сопоставим с активностью кеторола и трамадола, но менее продолжительный, чем у последнего. Выраженная обезболивающая активность зонгорина в условиях формалиновой гипералгезии свидетельствует о возможном вовлечении TRPA1-рецепторов в механизм ее реализации. Исследование потенциальных нежелательных эффектов при курсовом *per os* введении дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг показало, что он не вызывает развития респираторной депрессии, синдрома отмены и обстипации.

Заключение. В Рэндалл-Селитто тесте на фоне формалиновой гипералгезии установлено участие TRPA1-рецепторов в механизме антиноцицептивной активности зонгорина. Дитерпеновый алкалоид зонгорин при субхроническом введении в дозе 25 мкг/кг не проявляет побочных эффектов, характерных для морфиноподобных препаратов.

Ключевые слова:	дитерпеновые алкалоиды; зонгорин; антиноцицептивная активность; Рэндалл-Селитто тест; формалиновая гипералгезия; TRPA1-рецепторы; нежелательные эффекты; синдром отмены; респираторная депрессия; обстипация.
Финансирование:	работа выполнена при поддержке гранта Томского НИМЦ «Рецепторный и сигнальный механизм кардиопротекторного, антиульцерогенного и антиноцицептивного эффектов алкалоида зонгорина».

© Нестерова Ю. В., Мухомедзянов А. В., Поветьева Т. Н., Суслов Н. И., Кульпин П. В., Всяких О. В., Зюзьков Г. Н., Жданов В. В., 2025

Соответствие этики:	принципам	исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2013) и одобрено этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 191112021 от 21.12.2021 г.).
Для цитирования:		Нестерова Ю.В., Мухомедзянов А.В., Поветьева Т.Н. Суслов Н.И., Кульпин П.В., Всяких О.В., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В. Экспериментальное исследование дитерпенового алкалоида зонгорина в отношении его антиноцицептивной активности и возможных нежелательных эффектов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):158–168. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-158-168

Experimental investigation of the diterpenoid alkaloid songorine regarding its antinociceptive activity and potential adverse effects

Nesterova Yu.V.¹, Mukhomedzyanov A.V.², Povetyeva T.N.¹, Suslov N.I.¹, Kul'pin P.V.¹, Vsyakikh O.V.¹, Zyuz'kov G.N.¹, Zhdanov V.V.¹

¹ E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC), 3, Lenin Avenue, Tomsk, 634028, Russian Federation

² 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

Introduction. Opioid and cannabinoid receptors are involved in the antinociceptive effects of songorine, a diterpene alkaloid isolated from the above-ground parts of *Aconitum barbatum*, as demonstrated in various models of chemical and thermal pain. The involvement of opioid receptors in songorine is antinociceptive mechanism necessitates studying its potential side effects, characteristic of narcotic analgesics. TRPA1 receptor involvement in songorine is analgesic mechanism is possible, requiring further investigation in models of mechanical hyperalgesia with formalin.

Aim: To study the antinociceptive activity of the diterpenoid alkaloid songorine at a dose of 25 µg/kg in the Randall-Selitto test against formalin-induced hyperalgesia and its potential opioid-like side effects.

Material and Methods. The study was performed on outbred male CDI and mice male CBA mice obtained from the Department of Experimental Biological Models at the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine Tomsk NRMC. Songorine, a diterpene alkaloid of the atizine series, was administered orally to the animals at a previously established effective dose of 25 µg/kg. Tramadol (KRKA) at a dose of 20 mg/kg and ketorolac (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) at a dose of 6 mg/kg were used as reference drugs. Antinociceptive activity was studied using the Randall-Selitto test with a Ugo Basile (Italy) analgesy-meter on a mechanical pain model, with and without formalin-induced hyperalgesia. To study the effect of songorine on the frequency of breathing in non-narcotized mice, the number of respiratory movements per minute was recorded after 5-fold administration of the alkaloid and the reference drug tramadol. The withdrawal syndrome was assessed using the non-selective opioid receptor antagonist naloxone (Sigma). The effect of the alkaloid on gastrointestinal smooth muscle was studied in the "charcoal meal" test.

Results. Songorine is antinociceptive effect in the Randall-Selitto test upon single administration is comparable to ketorolac and tramadol, but less prolonged than the latter. Songorine is pronounced analgesic activity in formalin-induced hyperalgesia suggests the possible involvement of TRPA1 receptors in its mechanism of action. The study of possible undesirable effects of the course *per os* administration of the diterpene alkaloid songorine at a dose of 25 µg/kg showed that it does not cause the development of respiratory depression, withdrawal syndrome and drug-induced obstipation.

Conclusion. In the Randall-Selitto test, TRPA1 receptor involvement in the antinociceptive activity of songorine was established against a background of formalin hyperalgesia. The diterpene alkaloid songorine at subchronic administration at a dose of 25 µg/kg does not show the side effects characteristic of morphine-like drugs.

Keywords:	diterpene alkaloids; songorine; antinociceptive activity; Randall-Selitto test; formalin hyperalgesia; TRPA1 receptors; undesirable effects; withdrawal syndrome; respiratory depression; obstipation.
------------------	--

Funding:	The work was supported by a grant from the Tomsk Research and Innovation Center for the Receptor and Signaling Mechanisms of the Cardioprotective, Antiulcerogenic, and Antinociceptive Effects of the Songorine Alkaloid.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of Good Laboratory Practice (GLP), Manual for Preclinical Studies of Pharmacological Substances (Moscow, 2013), and was approved by the Ethics Committee of the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Protocol No. 191112021, dated 21 December 2021).
For citation:	Nesterova Yu.V., Mukhomedzyanov A.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Kul'pin P.V., Vsyakikh O.V., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. Experimental investigation of the diterpenoid alkaloid songorine regarding its antinociceptive activity and potential adverse effects. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):158–168. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-158-168

Введение

Как известно, применение опиоидных анальгетиков ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных проявлений. На фоне систематического приема опиоидов существует вероятность возникновения выраженных нарушений работы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], снижения когнитивных функций [2], угнетения дыхательной системы, вплоть до полной остановки дыхания [3], формирования привыкания и наркотической зависимости [4]. Кроме того, опиоиды являются мощными иммуносупрессорами, оказывающими негативное влияние на активность натуральных клеток-киллеров, продукцию иммуностимулирующих цитокинов, активность фагоцитов и продукцию антител [5]. Отдельные наркотические анальгетики обладают провоспалительной активностью и могут вызывать прямые нейровоспалительные реакции в головном и спинном мозге, сопровождающиеся высвобождением целого ряда эндогенных медиаторов воспалительного процесса [6].

Некоторые опиоидные анальгетики, такие как морфин и кодеин, относятся к алкалоидам, уникальным веществам растительного происхождения, на основе которых были получены первые лекарственные препараты. Алкалоиды являются вторичными метаболитами растений и содержат по меньшей мере одну молекулу азота в своей химической структуре, обычно образующую гетероциклическое кольцо. Эта группа соединений обладает чрезвычайно разнообразной химической структурой, а благодаря взаимодействию с рецепторами различных медиаторных систем оказывает мощный фармакологический эффект. На сегодняшний день группа алкалоидов насчитывает более 27 000 всевозможных молекул [7]. Медицинское применение алкалоидов имеет давнюю историю, начиная с XIX века, когда были впервые выделены эти соединения, они сразу же стали использоваться в клинической практике. Первым представителем алкалоидов, выделенным в 1806 г. из мака снотворного (*Papaver somniferum*) в чистом виде, был используемый в современной медицинской практике опиоидный анальгетик морфин. В настоящее время в арсенале лекарственных средств алкалоид-содержащие соединения или их производные занимают доминирующее положение и составляют около 30% среди всех индивидуальных фитохимических препаратов.

Мы исследовали diterпеновый алкалоид атизинового ряда – зонгорин, выделенный из аконита борогатого (*Aconitum barbatum*) – представителя флоры Сибири, имеющего большую биомассу и обширный ареал произ-

растания. Несмотря на то, что многие алкалоиды – это высокотоксичные вещества, напеллиноподобные или атизиновые алкалоиды, к которым относится зонгорин, являются умеренно и даже низкотоксичными соединениями [8]. В их структурной формуле отсутствует реакционная бензолэфирная группировка, определяющая высокую токсичность diterпеновых алкалоидов аконитинового ряда, таких как аконитин, мезаконитин и гипаконитин. Это связано с тем, что бензолэфирная группировка в положении C₁₄ обладает высоким сродством к α-субъединице натриевого канала, взаимодействуя с которым понижает его потенциал, изменяет селективность в сторону более крупных молекул (NH₃⁺, K⁺, Ca²⁺), что приводит к гиперактивации с последующим необратимым параличом этого канала и является причиной высокой кардио- и нейротоксичности аконитиновых алкалоидов.

Diterпеновый алкалоид зонгорин в наших экспериментах продемонстрировал выраженные флоголитические свойства на различных моделях острого и хронического воспаления [9]. Установлено, что его противоревматические свойства опосредованы иммуномодулирующей активностью, связанной с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1β и TNF-α [10]. Выявлено выраженное церебропротекторное действие зонгорина, заключающееся в нормализации ориентировочно-исследовательского поведения и условно-рефлекторной деятельности на фоне значительной коррекции изменений морфологической картины головного мозга крыс. In vitro показано прямое стимулирующее влияние алкалоида на нейральные стволовые клетки. Кроме того, курсовое применение зонгорина обеспечивало восстановление мнестических процессов на фоне введения холиноблокатора скополамина, что проявлялось в улучшении когнитивных способностей и нормализации поведенческой активности экспериментальных животных [11].

На моделях химического и термического болевого раздражения установлен механизм антиноцицептивной активности diterпенового алкалоида зонгорина, который имеет полимодальный характер и затрагивает вовлечение опиоидной и каннабиноидной систем. В экспериментах in vivo выявлено участие периферических и к-опиоидных рецепторов, а также каннабиноидных CB1-рецепторов в реализации антиноцицептивного действия зонгорина [12], что предусматривает необходимость изучения возможных побочных эффектов, характерных для наркотических анальгетиков.

Еще одной мишенью для реализации обезболивающего действия зонгорина могут служить TRPA1-рецепто-

ры. Как антагонисты, так и агонисты TRPA1-рецепторов весьма перспективны для устранения болевых ощущений при различных воспалительных и нейропатических состояниях [13]. Обнаружено, что анальгетический эффект, опосредованный активацией TRP-каналов, лежит в основе фармакологического действия некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): ацетаминофена, декскетопрофена, нимесулида, а также анальгетика парацетамола. Наиболее распространенными моделями боли, отражающими влияние исследуемых веществ на TRPA1-рецепторы, являются модель механического болевого воздействия (Рэндалл-Селитто тест), поскольку TRPA1-рецепторы отвечают на внешнее механическое повреждение, и формалиновый тест [14].

Цель исследования: изучение антиноцицептивной активности дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг в Рэндалл-Селитто тесте как на фоне формалиновой гипералгезии, так и без нее, а также его возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на аутбредных мышах-самцах CDI ($n = 90$) и мышах-самцах линии CBA ($n = 116$) массой 25–28 г. Животные получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ и содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (Страсбург, 1986). Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2013) и одобрено этическим комитетом НИИФРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 191112021 от 21.12.2021 г.).

Дитерпеновый алкалоид атизинового ряда зонгорин (рис. 1) выделяли из надземной части аконита борода-того (*Aconitum barbatum*) по стандартной методике [15].

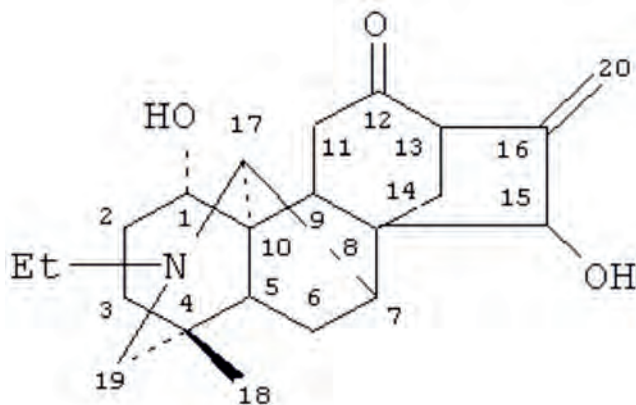


Рис. 1. Структурная формула дитерпенового алкалоида атизинового ряда зонгорина
Fig. 1. Structural formula of the diterpene alkaloid songorine, an atisine derivative

Надземные части растений, собранные в период цветения, измельчались до размера частиц менее 5 мм, обрабатывались раствором карбоната натрия и подвергались непрерывной экстракции хлороформом в течение 5 сут. Хлороформный экстракт упаривали до небольшого

объема и экстрагировали 5% серной кислотой. Кислотную вытяжку подщелачивали карбонатом натрия до pH 9–10 и последовательно экстрагировали сначала эфиром, затем хлороформом. Эфирный экстракт упаривали досуха, растворяли в небольшом количестве эфира и хроматографировали на дезактивированной окиси алюминия в системе гексан-ацетон (90→50%). Эфирорастворимую фракцию подвергли дробной экстракции буферными растворами с увеличивающимися значениями pH. Эфирный раствор, оставшийся после экстракции наиболее щелочным буфером, упаривали досуха и хроматографировали на окиси алюминия в системе гексан-метанол до элюции зонгорина [15]. Зонгорин вводили животным *per os* в установленной ранее наиболее эффективной дозе 25 мкг/кг однократно или курсом в течение 5 дней и последний раз – за 1 ч до тестирования.

В качестве референс-препаратов применяли анальгетик центрального действия трамадол (KRKA) в дозе 20 мкг/кг, а также ненаркотическое обезболивающее средство из группы НПВП – кеторол (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в дозе 6 мкг/кг. Трамадол – синтетический опиоидный анальгетик, широко используемый в терапии умеренного и сильного болевого синдрома различного генеза. Механизм действия трамадола опосредован связыванием с опиоидными μ -рецепторами и ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина. Считается, что синергизм этих механизмов обуславливает высокую эффективность и малый наркотический потенциал трамадола [16].

Кеторол обладает мощным анальгезирующим действием, по степени которого превосходит большинство НПВП, и сопоставим с активностью морфина [17]. В отличие от наркотических анальгетиков кеторол не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает спазм гладкой мускулатуры внутренних органов. Кеторол широко используется в эксперименте в качестве референс-препарата при проведении доклинических исследований новых анальгетиков [18]. Препараты сравнения (трамадол и кеторол) вводили животным в том же режиме, что и дитерпеновый алкалоид зонгорин в дозах, эквивалентных суточной дозе для взрослого человека.

Влияние алкалоидов на механическое болевое раздражение оценивали в Рэндалл-Селитто тесте (Randall-Selitto test) с помощью анальгезиметра компании Ugo Basile (Италия), который разработан для выполнения точного тестирования анальгетиков на нормальной и воспаленной лапе крыс или мышей. Эта модель широко используется для определения порога болевой реакции. Принцип метода основан на линейно возрастающей механической силе, оказывающей давление на тыльную поверхность задней лапы экспериментальных животных. Ноцицептивный порог определяли как силу в граммах, при которой животное пыталось освободить лапу, зажатую между подставкой и коническим толкателем. Тестирование проводили в динамике, через 1 и 4 ч после введения исследуемых препаратов.

Гипералгезию вызывали субплантарным введением в правую заднюю лапу мышей 0,05 мл 2% раствора формалина. Интенсивность болевой ответа оценивали в первую (первые 2 мин) и во вторую (через 40 мин после введения формалина) фазы теста. Через 1 ч после введения флогогена животных умерщвляли, отделяли обе

задние лапки и определяли их массу. Об интенсивности воспалительной реакции судили по разности масс здоровой и больной лапки.

Для изучения влияния зонгорина на частоту дыхания у ненаркотизированных мышей регистрировали число дыхательных движений за минуту после 5-кратного введения дитерпенового алкалоида и препарата сравнения трамадола. Критерием подавления дыхания считали достоверное снижение частоты дыхательных движений по сравнению с контролем [18].

Синдром отмены оценивали с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона (Sigma). В этом тесте зонгорин вводили мышам 2 раза в день (утром и вечером) в течение 5 дней в возрастающей концентрации по схеме: 3 раза по 25 мкг/кг; 3 раза по 37,5 мкг/кг и 3 раза по 50 мкг/кг. Через 5 ч после последнего введения алкалоида подкожной инъекцией налоксона (10 мг/кг) провоцировали развитие абстинентного синдрома у животных. Регистрировали число прыжков, корчей, встряхиваний, тремора в виде барабанного боя и птоза на протяжении одного часа после введения антагониста. Критерием выраженности синдрома отмены считали уменьшение числа прыжковых реакций относительно контроля [18].

Влияние алкалоида на гладкую мускулатуру ЖКТ изучали в тесте «угольная метка» [18]. Зонгорин вводили ежедневно, однократно в течение 5 сут и последний раз за час до введения контраста. В течение 24 ч перед экспериментом мыши были лишены доступа к пище без ограничения питьевой воды. В качестве «метки» в желудок вводили 10% взвесь активированного угля (ОАО «Уралбиофарм»), приготовленную на 2% крахмальной слизи в количестве 0,5 мл/мышь. Спустя 1 ч после введения «метки» мышей выводили из опыта, при аутопсии измеряли длину всего кишечника и дистанцию «пробега» угольной метки. Индекс пропульсивной активности (ИПА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИПА} = A1 / A2 \times 100\%,$$

где A1 – длина тонкой кишки, окрашенной суспензией активированного угля; A2 – общая длина тонкой кишки. Значимое снижение ИПА относительно контрольных показателей свидетельствовало о замедлении двигательной активности ЖКТ и развитии синдрома обстипации.

Таким образом, дизайн нашего исследования включает изучение дополнительных механизмов антиноцицептивной активности зонгорина в Рэндалл-Селитто тесте при его однократном и курсовом применении и на фоне гипералгезии, вызванной формалином, а также изучение возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков (рис. 2).

Данные, полученные в экспериментах, анализировали в пакете программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.) Количественные данные представлены средним значением (M) и его стандартной ошибкой (m), $M \pm m$. Для сравнения количественных показателей в двух группах мышей использовали критерий Стьюдента для независимых групп, для сравнения количественных показателей на двух этапах наблюдения – парный критерий Стьюдента. Для оценки статистической значимости различий качественных показателей в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование антиноцицептивной активности в Рэндалл-Селитто тесте при однократном введении исследуемых веществ выявило, что в группах животных, получавших кеторол и зонгорин, анальгетический эффект проявился на начальной точке тестирования (рис. 3А).

Так, масса воздействия на лапку была больше, чем в контроле в 1,8 раза для кеторола и в 2,1 раза – для зонгорина. Обезболивающий эффект трамадола оказался более продолжительным. В обеих точках тестирования антиноцицептивное действие референс-препарата превосходило контрольные значения: масса давления на заднюю лапу мышей через 1 ч после введения была в 2,2 раза больше, чем в контроле (рис. 3А), а через 4 ч – в 1,6 раза (рис. 3Б).

Таким образом, на модели механического болевого раздражения в Рэндалл-Селитто тесте при однократном введении дитерпенового алкалоида зонгорин обеспечивал выраженный антиноцицептивный эффект, сопоставимый с активностью препаратов сравнения кеторола и трамадола, но уступающий по длительности действия последнему.

«Формалиновый тест» предполагает регистрацию ноцицептивной реакции грызунов на умеренную, непрерывную боль, вызванную повреждением тканей формалином. Считается, что тест обеспечивает более эффективную модель клинической боли, чем тесты с фазными механическими или температурными раздражителями. В ответ на введение формалина развиваются две болевые фазы. Первая фаза длится в течение 3–5 мин с начала инъекции, что связано с химическим воздействием на ноцицепторы и активацией С-волокон. Затем на протяжении 10–15 мин болевой ответ практически отсутствует. Вторая фаза начинается спустя 15–20 мин после инъекции и длится 20–40 мин, что связано с воспалительной реакцией и активацией нейронов в дорсальных рогах спинного мозга. Субстанция Р и брадикинин участвует в первой фазе, в то время как гистамин, серотонин, простагландины и брадикинин – во второй [14]. Поэтому тестирование проводилось в динамике через 2 и 40 мин после введения формалина. Также одним из механизмов ноцигенного действия формалина является активация TRPA1 каналов, реагирующих в норме на холод и стимулирующих развитие воспаления [14]. Известно, что опиоидные анальгетики блокируют обе фазы болевой ответа, НПВП в основном подавляют вторую фазу, а местные анестетики – только первую.

После однократного применения исследуемых веществ в условиях гипералгезии, вызванной субплантарным введением формалина, начальное тестирование в анальгезиметре (через 2 мин после введения флогогена) выявило антиноцицептивную активность у всех препаратов (табл. 1). Показано, что введение трамадола увеличивало массу давящей на поврежденную лапу поверхности в 2,3 раза; кеторола – в 3,5 раза; зонгорина аконита бородачатого – в 2,6 раза по сравнению с контролем. Исследование через 40 мин после инъекции формалина показало, что статистически значимый эффект наблюдается только у трамадола. Статистически значимое флоголитическое действие при однократном введении тестируемых соединений не обнаружено, но под действием зонгорина наблюдалась устойчивая тенденция к снижению отека (см. табл. 1).

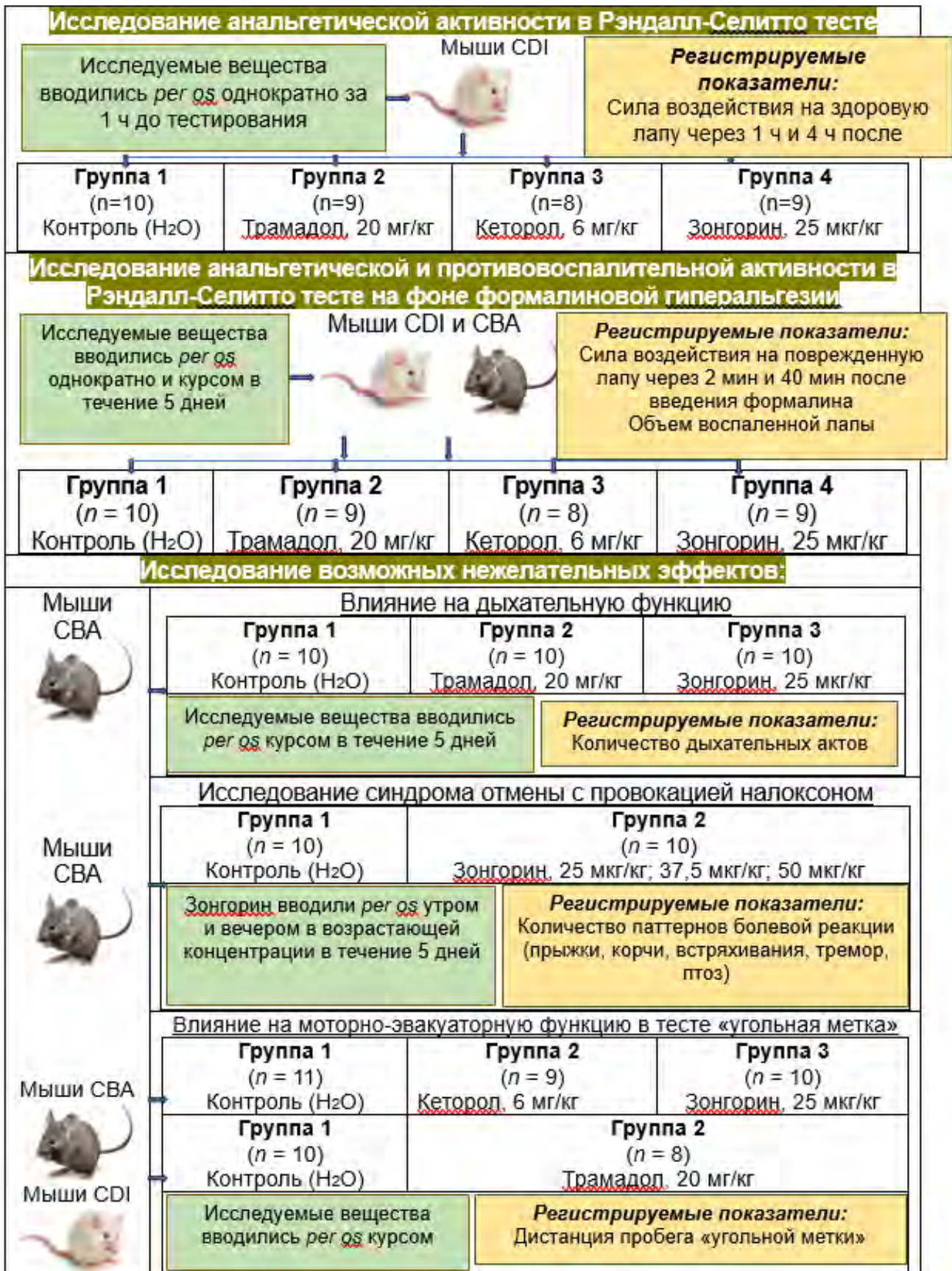


Рис. 2. Дизайн исследования антиноцицептивной активности зонгорина и его возможных побочных эффектов
Fig. 2. Study design for evaluating the antinociceptive activity of songorine and its possible side effects

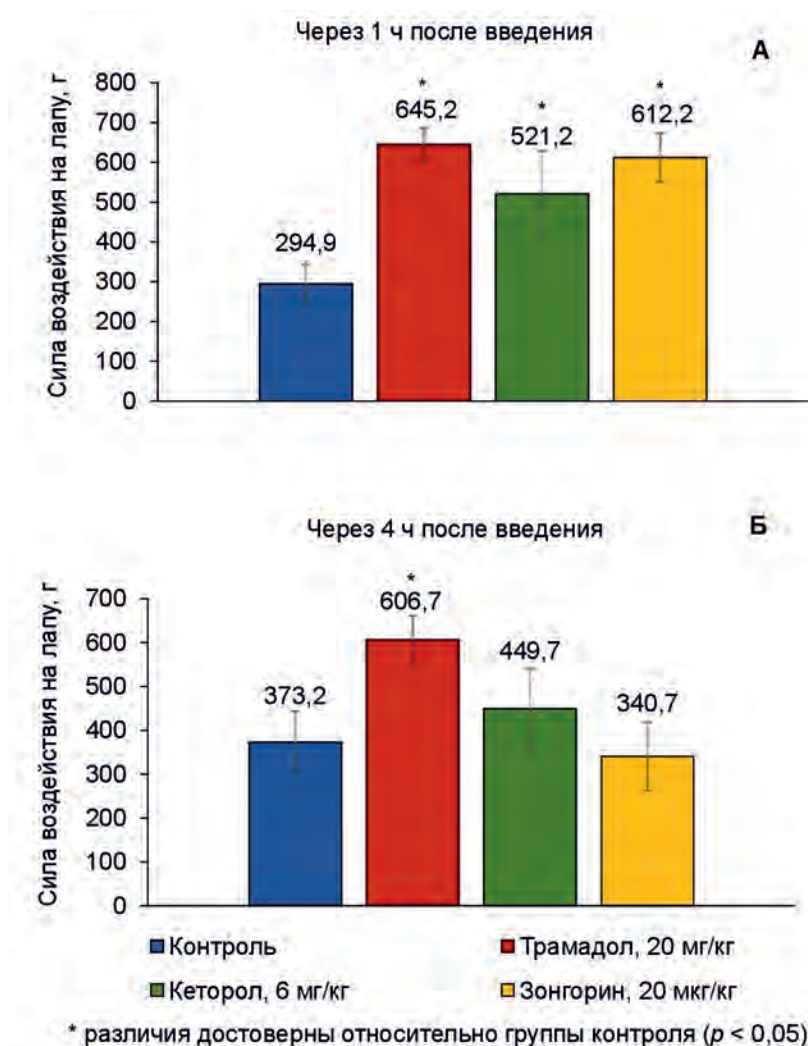


Рис. 3. Анальгетическая активность зонгорина и референс-препаратов в Рэндалл-Селитто тесте при однократном введении мышам-самцам CDI
Fig. 3. Analgesic activity of songorine and reference drugs in the Randall-Selitto test following single administration to male CDI mice

Таблица 1. Анальгетическая и противовоспалительная активность при однократном введении зонгорина и референс-препаратов в условиях гипералгезии, вызванной субплантарным введением формалина (2%), в Рэндалл-Селитто тесте у мышей-самцов CDI
Table 1. Analgesic and anti-inflammatory activities of a single songorine and reference drugs administration in formalin-induced hyperalgesia (2%) in the Randall-Selitto test in male CDI mice

Группа	Сила воздействия на поврежденную лапу, г		% прироста отека	% угнетения отека
	2 минуты	40 минут		
Контроль (n = 10)	141,1 ± 23,7	305,2 ± 72,6	32,5 ± 4,9	–
Трамадол, 20 мг/кг (n = 9)	318,9 ± 84,1*	518,0 ± 85,0*	37,4 ± 5,1	–15,3
Кеторол, 6 мг/кг (n = 8)	491,4 ± 88,2*	396,6 ± 94,1	33,5 ± 3,6	–3,0
Зонгорин, 25 мкг/кг (n = 9)	365,6 ± 89,4*	317,3 ± 77,3	24,6 ± 3,3	24,2

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля ($p < 0,05$).

При курсовом назначении трамадола, кеторола и зонгорина аконита бородатого анальгетическая активность в Рэндалл-Селитто тесте на фоне формалиновой гипералгезии была выявлена у всех тестируемых веществ в обе фазы антиноцицептивного ответа (табл. 2).

Так, сила воздействия на поврежденную лапу статистически значимо увеличивалась как в 1-ю, так и во 2-ю фазу исследования под действием трамадола – в 6,9 и 2,2 раза; кеторола – в 5,0 и 1,7 раза; зонгорина – в 6,8 и 2,3 раза соответственно. В отличие от референс-препаратов применение дитерпенового алкалоида также обеспечивало статистически значимое флоголитическое действие. Установлено, что под действием зонгорина

отек инъекционной лапы уменьшался в 1,3 раза относительно контрольных значений (см. табл. 2).

Таким образом, в условиях гипералгезии зонгорин обеспечивал выраженный антиноцицептивный эффект, сопоставимый с действием трамадола и кеторола. При курсовом введении зонгорин проявлял более сильное и продолжительное анальгетическое действие, что говорит о кумуляции эффекта. Кроме того, выявленная способность зонгорина подавлять болевую реакцию, вызванную формалином, может свидетельствовать о возможном вовлечении в механизмы развития фармакологических эффектов данного алкалоида TRPA1-каналов.

Изучение дыхательной функции ненаркотизирован-

Таблица 2. Анальгетическая и противовоспалительная активность при курсовом введении зонгорина и референс-препаратов в условиях гипералгезии, вызванной сублингвальным введением формалина (2%), в Рэндалл-Селитто тесте у мышей-самцов линии СВА**Table 2.** Analgesic and anti-inflammatory activity of songorine and reference drugs upon repeated administration in formalin-induced hyperalgesia (2%) in the Randall-Selitto test in male CBA mice

Группа	Сила воздействия на поврежденную лапу, г		% прироста отека	% угнетения отека
	2 минуты	40 минут		
Контроль (n = 10)	68,6 ± 12,9	198,8 ± 65,9	28,2 ± 1,8	—
Трамадол, 20 мг/кг (n = 9)	469,8 ± 92,5*	437,1 ± 85,1*	33,4 ± 2,5	–18,5
Кеторол, 6 мг/кг (n = 8)	345,3 ± 92,9*	345,3 ± 91,3*	27,1 ± 3,3	3,8
Зонгорин, 25 мкг/кг (n = 9)	464,0 ± 112,8*	460,0 ± 114,6*	22,6 ± 1,3*	19,8

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля (p < 0,05).

ных мышей показало, что курсовое назначение препарата сравнения вызывает респираторную депрессию у экспериментальных животных (табл. 3).

Таблица 3. Влияние курсового введения зонгорина и трамадола на дыхательную функцию у ненаркотизированных мышей-самцов линии СВА**Table 3.** Effects of chronic songorine and tramadol administration on respiratory function in non-anesthetized male CBA mice

Группа	Количество дыхательных движений за 1 минуту, шт.
Контроль (n = 10)	145,8 ± 3,7
Трамадол, 20 мг/кг (n = 10)	125,1 ± 2,3*
Зонгорин, 25 мкг/кг (n = 10)	150,1 ± 4,6+

Примечание. * – различия статистически значимы относительно группы контроля (p < 0,05). + – различия статистически значимы по сравнению с трамадолом (p < 0,05).

Под действием трамадола у мышей статистически значимо уменьшалось количество дыхательных движений в минуту по сравнению с группой контроля. У животных, получавших курсом зонгорин, количество дыхательных актов сохранялось на уровне контрольных значений (см. табл. 3). Следовательно, в отличие от опиоидного анальгетика трамадола, зонгорин в исследуемой дозе не оказывает угнетающего влияния на дыхание.

При изучении синдрома отмены было обнаружено, что провокация налоксоном вызывает появление у экспериментальных животных некоторых паттернов болевой реакции. Так, в группе контроля у мышей регистрировались корчи и встряхивания, а у одного животного наблюдался тремор по типу барабанного боя и птоз (табл. 4).

Таблица 4. Влияние курсового введения зонгорина на синдром отмены, вызванный провокацией налоксоном (10 мг/кг), у мышей-самцов линии СВА

Группа	Паттерны болевой реакции, шт.				
	Прыжки	Корчи	Встряхивания	Тремор	Птоз
Контроль (n = 10)	0,0 ± 0,0	0,6 ± 0,3	2,1 ± 0,4	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Зонгорин, 25 мкг/кг (n = 10)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0*	0,4 ± 0,2*	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля (p < 0,05).

Реакции в виде прыжков, характерной для опиоидных анальгетиков, у контрольных мышей не наблюдалось. Введение животным зонгорина в возрастающей концентрации также не приводило к появлению прыжковой активности на фоне подкожной инъекции антагониста опиоидных рецепторов, тогда как курсовое введение мышам опиоидного анальгетика трамадола в условиях этого теста способствовало появлению у грызунов прыжковой активности, синдрома Штраубе и судорог, являющихся доминантными признаками абстинентного синдрома [19]. Таким образом, экспериментально установлено, что дитерпеновый алкалоид зонгорин в дозе 25 мкг/кг не вызывает формирования синдрома отмены после субхронического введения.

Исследование моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в тесте «угольная метка» показало, что в группе животных, получавших кеторол, проявилась тенденция к замедлению кишечной перистальтики (табл. 5).

Введение зонгорина аконитом бородачатого сопровождалось незначительным усилением моторно-эвакуаторной функции, но в целом заполнение кишечника углем оставалось на уровне контрольных значений (см. табл. 5). Применение трамадола на этой модели в параллельном эксперименте статистически значимо, на 27% относительно контроля, замедляло моторику ЖКТ (рис. 4), что согласуется с литературными данными [2]. Следовательно, курсовое введение дитерпенового алкалоида зонгорина, в отличие от опиоидного анальгетика, не вызывает эффекта обстипации.

Как известно, большинство наиболее опасных побочных эффектов опиоидных анальгетиков связано с активацией μ -рецепторов, которые в высокой концентрации находятся как в высших структурах мозга (кора, ядра таламуса, стриатум), контролирующих дыхательную функцию и отвечающих за формирование зависимости [3], так и на периферии, а именно в ЖКТ [1]. Стимуляция периферических μ -рецепторов повышает тонус гладких мышц кишечника и в конечном итоге приводит к развитию лекарственно индуцированной обстипации [1]. Следовательно, отсутствие у зонгорина морфиноподобного действия может служить косвенным доказательством преимущественного взаимодействия алкалоида с k -опиоидными рецепторами, агонисты которых являются наиболее безвредными препаратами среди опиоидных аналь-

Таблица 5. Влияние курсового введения зонгорина и кеторола на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта в тесте «угольная метка» у мышей-самцов линии СВА**Table 5.** Effect of intragastric administration of songorine and ketorolac on the motor-evacuatory function of the gastrointestinal tract in the "charcoal meal" test in male CBA mice

Группа	ИПА, %	Ускорение или замедление моторики, %
Контроль (n = 11)	57,4 ± 3,4	—
Кеторол, 6 мг/кг (n = 9)	52,1 ± 2,7	–9,3
Зонгорин, 25 мкг/кг (n = 10)	59,6 ± 3,0	3,7



Рис. 4. Влияние курсового введения трамадола на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта в тесте «угольная метка» у мышей-самцов CDI

Fig. 4. Effect of intragastric administration of tramadol on the motor-evacuatory function of the gastrointestinal tract in the «charcoal meal» test in male CDI mice

гетиков. Кроме того, поскольку зонгорин влияет не только на опиоидные рецепторы, а также на каннабиноидные CB1-рецепторы [12] и, возможно, TRP-каналы, безопасность его курсового применения может быть связана с полимодальным механизмом действия. Как было сказано выше, относительно низкий наркотический потенциал трамадола обусловлен его смешанным механизмом действия, включающим комбинацию связывания с опиоидными μ -рецепторами и ингибирование обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина [16].

Следует также отметить, что выраженность побочных эффектов опиоидов во многом определяется силой связывания с опиоидными рецепторами. Так, по силе связывания с опиоидными μ -рецепторами трамадол в 6000 раз уступает морфину и в 10 раз – кодеину, тем не менее, его обезболивающая активность вдвое выше, чем у кодеина, и всего в 5 раз ниже, чем у морфина, но при этом у него самый низкий наркотический эффект. Вовлечение центральных опиоидных рецепторов в механизм действия обнаружено и для некоторых препаратов из группы НПВП, таких как декскетопрофен и диклофенак натрия, но они не проявляют побочного действия опиоидов из-за низкого аффинитета к этим рецепторам [20]. Вероятно, сродство с опиоидными рецепторами у зонгорина в исследуемой дозе также недостаточно сильное, что препятствует развитию побочного действия, характерного для морфиноподобных препаратов.

Закключение

Проведенное исследование показало, что антиноцицептивный эффект зонгорина в Рэндалл-Селитто тесте при его однократном введении в дозе 25 мкг/кг сопоставим с действием кеторола и трамадола, но менее продолжителен, чем у последнего. Высокая обезболивающая активность дитерпенового алкалоида зонгорина при курсовом применении на модели механического болевого воздействия в условиях гипералгезии, вызванной

формалином, свидетельствует о вовлечении TRPA1-рецепторов в механизм ее реализации. Установлено, что курсовое введение зонгорина в дозе 25 мкг/кг не вызывает развития респираторной депрессии, синдрома отмены и лекарственно индуцированной обстипации у экспериментальных животных. Учитывая выраженную антиноцицептивную активность зонгорина, сопоставимую с действием трамадола и кеторола, а также отсутствие побочных эффектов, характерных для морфиноподобных препаратов, представляется перспективным создание на его основе нового эффективного и малотоксичного анальгетика.

Литература / References

1. Горбунов А.А., Алямкина К.И., Миронов С.Е., Лемина Е.Ю., Кудряшов Н.В., Тихонов Д.А. Обстипация как побочный эффект применения лекарственных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(5):37–44. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-5-37-44>
2. Gorbunov A.A., Alyamkina K.I., Mironov S.E., Lemina E.Yu., Kudryashov N.V., Tikhonov D.A. Constipation as an adverse effect of drug therapy. *Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(5):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-5-37-44>
3. Mahoney J.J., Winstanley E.L., Castillo F., Luba R., Marton J., Alschuler D.M. et al. A pilot study investigating cognitive impairment associated with opioid overdose. *Drug Alcohol Dependence*. 2023;247:109865. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109865>
4. Bateman J.T., Saunders S.E., Levitt E.S. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;180(7):813–828. <https://doi.org/10.1111/bph.15580>
5. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., Гамзелева О.Ю., Яценко К.А. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(2):89–107. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107>
6. Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R., Gamzeleva O.Yu., Yatsenko K.A. Tafalgina is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and neck tumors*. 2(2):89–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107>
7. Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe.

- British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;175(14):2717–2725. <https://doi.org/10.1111/bjph.13750>
6. Диордиев А.В., Яковлева Е.С., Адкина Е.А., Батышева Т.Т., Климов Ю.А., Лазарев В.В. Опиоиды – лучшие анальгетики! ... Или нет? Перспективы безопиоидной анальгезии у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;3:60–68. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103160>
 - Diordiev A.V., Yakovleva E.S., Adkina E.A., Batsysheva T.T., Klimov Yu.A., Lazarev V.V. Opioids are the best analgesics! ... Or not? Prospects for opioid-free analgesia in children. *Russian Journal of Anesthesiology and Rheumatology*. 2021;(3):60–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103160>
 7. Pereira A.G., Cassani L., Garcia-Oliveira P., Otero P., Mansoor S., Echave J. et al. Plant alkaloids: production, extraction, and potential therapeutic properties. In: *Natural Secondary Metabolites*. Publisher: Springer Cham; 2023:965. https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_6
 8. Dzhakhgairov F.N., Sultankhodzhaev M.N., Tashkhodzhaev B., Salimov B.T. Diterpenoid alkaloids as a new class of antiarrhythmic agents. Structure-activity relationship. *Chemistry of Natural Compounds*. 1997;33(2):190–202. <https://doi.org/10.1007/BF02291540>
 9. Nesterova Yu.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Aksinenko S.G., Pushkarskii S.V. et al. Antiinflammatory activity of diterpene alkaloids from *Aconitum baicalense*. *Bulletin of Experimental biology and medicine*. 2014;156(5):665–668. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2421-4>
 10. Zhang L., Siyiti M., Zhang J., Yao M., Zhao F. Anti-inflammatory and anti-rheumatic activities in vitro of alkaloids separated from *Aconitum soongoricum* Stapf. *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;21(5):1–11. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9924>
 11. Nesterova Yu.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Fedorova Yu.S. et al. Correction of cholinergic abnormalities in mnesic processes with diterpene alkaloid songorine. *Bulletin of Experimental biology and medicine*. 2018;165(1):10–13. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4087-9>
 12. Nesterova Y.V., Mukhomedyanov A.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Kul'pin P.V., Afanas'eva O.G. et al. Involvement of receptor apparatus in the realization of antinociceptive activity of songorine. *Bulletin of Experimental biology and medicine*. 2025; 178(4):423–426. <https://doi.org/10.1007/s10517-025-06349-3>
 13. Логашина Ю.А., Королькова Ю.В., Козлов С.А., Андреев Я.А. TRPA1 канал – регулятор нейрогенного воспаления и боли: структура, функция, роль в патофизиологии, терапевтический потенциал лигандов. *Биохимия*. 2019;84(2):172–190. <https://doi.org/10.1134/S0320972519020027>
 - Logashina Y.A., Korolkova Y.V., Kozlov S.A., Andreev Y.A. TRPA1 channel – regulator of neurogenic inflammation and pain: structure, function, role in pathophysiology and the therapeutic potential of ligands. *Biochemistry*. 2019;84(2):172–190. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0320972519020027>
 14. Salat K., Filipek B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2015;16(3):167–178. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400189>
 15. Препаративная хроматография / под ред. Х. Шмидта-Трауба, М. Шульте, А. Зайделя-Моргенштерна. Москва: Техносфера; 2022:664. *Preparative Chromatography / edited by H. Schmidt-Traub, M. Schulte, and A. Seidel-Morgenstern*. Moscow: Technosphere; 2022:664. (In Russ.).
 16. Subedi M., Bajaj Sh., Kumar M.S., Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:443–451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
 17. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2 (4):34–39. URL: https://www.rmj.ru/articles/clinicheskaya_farmakologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_effektivnosty_i_bezopasnosty_ketorolaka/ (23.07.2025). *Matveev A.V., Krashenninikov A.E., Egorova E.A. Modern view on the efficacy and safety of ketorolac. Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018;2 (4):34–39. (In Russ.). URL: https://www.rmj.ru/articles/clinicheskaya_farmakologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_effektivnosty_i_bezopasnosty_ketorolaka/ (23.07.2025).
 18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. Отв. ред. А.Н. Миронов. Москва: Гриф и К; 2013:944. *Manual for Preclinical Studies of Pharmacological Substances. Part I, ed. by A.N. Mironov*. Moscow: Grif and K; 2013:944. (In Russ.).
 19. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г. и др. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексаазисовурцитана (экспериментальное исследование). *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):54–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>
 - Krylova S.G., Povetyeva T.N., Lopatina K.A., Nesterova Yu.V., Zueva E.P., Afanas'eva O.G. et al. Risk of developing drug abuse in administration of a new hexaazaisowurtzitane derivative-based analgesic (experimental study). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>
 20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Стаховская Л.В., Рудаков К.В. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):70–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>
 - Gromova O.A., Torshin I.Y., Putilina M.V., Stakhovskaia L.V., Rudakov K.V. The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):70–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>

Информация о вкладе авторов

Нестерова Ю.В. – формирование концепции и дизайна публикации, сбор, анализ и структурирование данных, планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи; Мухомедзянов А.В. – планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи; Поветьева Т.Н. – формирование концепции и дизайна публикации, проведение экспериментов, редактирование рукописи; Суслов Н.И. – формирование концепции и дизайна публикации, редактирование рукописи; Кульпин П.В. – планирование и проведение экспериментов; Всяких О.В. – планирование и проведение экспериментов; Зюзьков Г.Н. – обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов и редактированием окончательного варианта рукописи; Жданов В.В. – обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов и редактированием окончательного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Nesterova Yu.V. – concept and design development, data collection, analysis, and structuring, experiment planning and execution, manuscript preparation; Mukhomedyanov A.V. – experiment planning and execution, manuscript preparation; Povetyeva T.N. – concept and design formation, experimentation, manuscript editing; Suslov N.I. – concept and design formation, manuscript editing; Kulpin P.V. – experiment planning and execution; Vsyakikh O.V. – experiment planning and execution; Zyuz'kov G.N. – manuscript justification, key intellectual aspects verification, and final draft editing; Zhdanov V.V. – manuscript justification, key intellectual aspects verification, and final draft editing.

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

Сведения об авторах

Нестерова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, научный сотрудник, лаборатория фитотермакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nes-yuliya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Поветьева Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория фитотермакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ptn@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>.

Суслов Николай Иннокентьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории фитотермакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nis-51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7993-5639>.

Кульпин Павел Валерьевич, младший научный сотрудник, лаборатория фитотермакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pavellevap@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-5645>.

Всяких Олеся Владимировна, аспирант, лаборатория фитотермакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bykovaesyavl@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2084-4082>.

Зызьков Глеб Николаевич, д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zgn@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0384-333X>.

Жданов Вадим Вадимович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>.

Поступила 22.07.2025;
рецензия получена 29.09.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Information about the authors

Yulia V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: nes-yuliya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>.

Alexander V. Mukhomedyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Tatiana N. Povetyeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: ptn@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>.

Nikolay I. Suslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: nis-51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7993-5639>.

Pavel V. Kulpin, Junior Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: pavellevap@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-5645>.

Olesya V. Vsyakikh, Graduate Student, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine Experimental Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: bykovaesyavl@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2084-4082>.

Gleb N. Zyuz'kov, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: zgn@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0384-333X>.

Vadim V. Zhdanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>.

Received 22.07.2025;
review received 29.09.2025;
accepted for publication 01.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2710>
УДК 616-003.215:615.2:543.544.5

Разработка ВЭЖХ-методики определения амиодарона и дезэтиламиодарона в плазме крови человека

Ситкова Е.С.¹, Баталов Р.Е.¹, Кургачев Д.А.², Горн Е.А.², Казанцева К.И.², Драгунова М.А.¹, Криволапов С.Н.¹, Московских Т.В.¹, Попов С.В.¹

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 Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ), Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

Аннотация

Актуальность. Амиодарон широко используется в качестве антиаритмического препарата, однако его эффективность не всегда предсказуема, а побочные эффекты не полностью контролируемы. Для определения эффективной концентрации амиодарона в крови необходима разработка методики количественного анализа препарата в присутствии биологической матрицы.

Цель: разработать методику количественного определения амиодарона (АМИ) и дезэтиламиодарона (ДЭА) в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Материал и методы. Метод разработан с использованием хроматографа Agilent 1260 Infinity (Agilent, США) с применением диодно-матричного детектора на экспериментальном образце колонки Tsunami C18 Pharm (250 × 4,6 mm, 5 μm) в условиях градиентного элюирования. Для защиты колонки от механических воздействий применялась предколонка Agilent Zorbax SB C8 (9,4 × 15 mm, 7 μm). Валидация проведена в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методов» для следующих параметров: селективность, матричный эффект, линейность, точность, прецизионность, стабильность и предел количественного определения и обнаружения.

Результаты. Пробоподготовка по методу QuEChERS была модифицирована для достижения оптимальных условий для извлечения АМИ и ДЭА из биологической матрицы. В качестве подвижной фазы А использовался буферный фосфат (pH 3, 7,5 mM), подвижной фазы В – 100% ацетонитрил. Режим элюирования – градиентный. До 7-й мин содержание фазы В составляло 55%, затем с 7-й мин до 7 мин 15 с наблюдалось увеличение содержания фазы В до 85% с целью элюирования более гидрофобных компонентов. С 7 мин 15 с до 15-й мин содержание фазы В не изменялось, а затем возвращалось к исходным 50% на 15 мин 15 с. Суммарное время анализа составило 18 мин; температура термостата – 30 °C; скорость потока – 1,2 мл/мин; объем инъекции – 80 мкл; длина волны детектирования – 241 нм. Значение мешающего фактора для АМИ составило 2,25, для ДЭА – 1,44.

Выводы. Авторами разработан и валидирован новый способ количественного определения АМИ и ДЭА в плазме крови человека.

Ключевые слова:	высокоэффективная жидкостная хроматография; амиодарон; дезэтиламиодарон; плазма человек; разработка методики.
Финансирование:	исследование было выполнено при поддержке НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск, Россия).
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск, Россия), протокол № 240 от 15.02.2023 г.
Для цитирования:	Ситкова Е.С., Баталов Р.Е., Кургачев Д.А., Горн Е.А., Казанцева К.И., Драгунова М.А., Криволапов С.Н., Московских Т.В., Попов С.В. Разработка ВЭЖХ-методики определения амиодарона и дезэтиламиодарона в плазме крови человека. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):169–183. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2710

Development of methodology for determination of amiodarone and desethylamiodarone in human blood plasma using high-performance liquid chromatography

Sitkova E.S.¹, Batalov R.E.¹, Kurgachev D.A.², Gorn E.A.², Kazantceva K.I.²,
Dragunova M.A.¹, Krivolapov S.N.¹, Moskovskich T.V.¹, Popov S.V.¹

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

² The National Research Tomsk State University (NR TSU), 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia 634050

Abstract

Background. Amiodarone is widely used as an antiarrhythmic drug, but its effectiveness is not entirely predictable, and side effects are not completely controllable. To determine the effective concentration of amiodarone in the blood, a method for quantitative analysis of the drug in the presence of a biological matrix is needed.

Aim: To develop a procedure for quantitative determination of amiodarone (AMI) and desethylamiodarone (DEA) in blood plasma by high-performance liquid chromatography (HPLC).

Materials and Methods. The procedure was developed using an Agilent 1260 Infinity chromatograph with diode-array detector (Agilent, USA) on a Tsunami C18 Pharm column (250×4.6 mm, 5 μm) with proprietary stationary phase. Agilent Zorbax SB C8 precolumn (9.4×15 mm, 7 μm) was used to protect the column from mechanical contaminants. Validation was performed according to OFS.1.1.0012.15 "Validation of Analytical Methods" for the following parameters: selectivity, matrix effect, linearity, accuracy, precision, stability and limits of detection and quantification.

Results. The QuEChERS sample preparation was modified to achieve optimal conditions for the extraction of AMI and DEA from the biological matrix. Mobile phase A was phosphate buffer (pH 3, 7.5 mM), mobile phase B - 100% acetonitrile. The separation was performed in gradient mode. Up to 7.00 minutes – the B phase content was 55%, from 7.00 to 7.15 minutes – an increase in B phase content to 85% in order to elute the more hydrophobic components, from 7.15 to 15.00 minutes – the B phase content did not change, followed by a return to the original 50% at 15.15 min. The total analysis time was 18 minutes. Column thermostat temperature was set to 30 °C, flow rate – 1.2 mL/min; injection volume – 80 μL; selective wavelength was 241 nm. The value of retention factor for AMI was 2.25; for DEA – 1.44

Conclusion. The authors have developed and validated the new HPLC procedure for quantitative identification of AMI and DEA in human blood plasma.

Keywords:	high-performance liquid chromatography; amiodarone; desethylamiodarone; human plasma; development of methodology.
Funding:	the study was performed with the support of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (protocol No. 240 from 15.02.2023).
For citation:	Sitkova E.S., Batalov R.E., Kurgachev D.A., Gorn E.A., Kazantceva K.I., Dragunova M.A., Krivolapov S.N., Moskovskich T.V., Popov S.V. Development of methodology for determination of amiodarone and desethylamiodarone in human blood plasma using high-performance liquid chromatography. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):169–183. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2710

Введение

Амиодарон (АМИ) является высокоэффективным средством для лечения и профилактики аритмий, отнесенным к III классу антиаритмических препаратов. Помимо блокады калиевого тока, он оказывает угнетающее действие на натриевый ток, медленный входящий кальциевый ток, неконкурентно блокирует альфа- и бета-адренорецепторы, ингибирует многочисленные ионные токи, холинергические рецепторы. На сегодняшний день

Introduction

Amiodarone (AMI) is a highly effective agent for the treatment and prevention of arrhythmias, classified as a class III antiarrhythmic drug. In addition to blocking potassium channels, it exerts inhibitory effects on sodium channels, slow inward calcium current, non-competitively blocks alpha and beta adrenoreceptors, inhibits multiple ion currents, and cholinergic receptors. Currently, when it comes to prescribing antiarrhythmic therapy, 24.1% of physicians in the United

при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу АМИ делают 24,1% врачей в США, 34,5% – в Европе и 73,8% – в Латинской Америке [1]. В России, по результатам проведенного опроса, при органическом поражении миокарда в тактике удержания синусового ритма при фибрилляции предсердий АМИ назначается в 41,2% случаев в качестве препарата первой линии и в 51,9% случаев – в качестве терапии второй линии [2, 3].

Эффективность АМИ доказана в терапии большинства сердечных аритмий, включая экстрасистолы любого происхождения, все виды суправентрикулярных тахикардий, пароксизмальную фибрилляцию и трепетание предсердий, пароксизмальные тахикардии у больных с синдромами предвозбуждения желудочков, коронарогенных и большинстве некоронарогенных желудочковых тахикардий, реализуя как первичную, так и вторичную профилактику внезапной сердечной смерти. Согласно результатам систематического обзора, эффективность АМИ в удержании синусового ритма варьировала от 30 до 95,2% [4].

Фармакокинетика АМИ уникальна и непростая, обусловлена его высокой липофильностью и практически полным связыванием с белками плазмы, а также большим распределением его в ткани (жировой ткани, печени, легких, надпочечниках, яичках, лимфатических узлах, коже) [5, 6]. АМИ метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 с образованием основного метаболита дезэтиламиодарона (ДЭА). Последний, в свою очередь, является фармакологически активным и способен усиливать терапевтические эффекты основного соединения [7]. В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований проанализирована частота развития побочных эффектов АМИ, среди которых установлены дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз – в 6%, гипертиреоз – в 0,9%), поражение легких – 1%, печени – 0,6%, периферические нейропатии – 0,3% [8], развитие полиморфной желудочковой тахикардии – не более 1,5% [9, 10].

Антиаритмические препараты являются фармакологической группой с узким терапевтическим окном, что сопряжено с объективными проблемами их дозирования: даже незначительные изменения их фармакокинетики, приводящие к изменениям концентрации активного вещества в крови, могут приводить как к снижению эффективности, так и к повышению токсичности. Учитывая большое количество дженерических препаратов, представленных на фармакологическом рынке, этот вопрос является крайне важным. Поскольку измерение АМИ и его метаболитов в сыворотке не является стандартной клинической практикой, эффекты перехода между оригинальным и дженерическим препаратом и обратно или между дженерическими препаратами АМИ могут проявиться через несколько недель, что в условиях рутинного наблюдения пациента остается без должного внимания.

Ранее предпринимались попытки по применению различных аналитических методов для количественного определения АМИ в фармацевтических препаратах, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), высокоэффективную тонкослойную хроматографию, жидкостную хроматографию, инфракрасную

States, 34.5% in Europe, and 73.8% in Latin America choose AMI as their preferred option [1]. In Russia, according to the results of a survey, AMI is prescribed in 41.2% of cases as a first-line drug and in 51.9% of cases as a second-line therapy for maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation in the presence of structural myocardial disease [2, 3].

The effectiveness of AMI has been proven in the treatment of most cardiac arrhythmias, including premature beats of any origin, paroxysmal supraventricular tachycardias, paroxysmal atrial fibrillation and flutter, paroxysmal tachycardias in patients with ventricular pre-excitation syndromes, both coronary and non-coronary ventricular tachycardias, acting as both primary and secondary prevention of sudden cardiac death. Based on the results of a systematic review, the effectiveness of AMI in maintaining sinus rhythm ranges from 30% to 95.2% [4].

The pharmacokinetics of AMI are unique and complex, attributed to its high lipophilicity and nearly complete binding to plasma proteins, as well as extensive distribution in tissues (adipose tissue, liver, lungs, adrenal glands, testes, lymph nodes, skin) [5, 6]. AMI is metabolized in the liver with the involvement of cytochrome P450, forming its major metabolite, desethylamiodarone (DEA). The latter is pharmacologically active and can enhance the therapeutic effects of the initial compound [7]. According to a meta-analysis of 13 randomized controlled trials, the frequency of amiodarone's adverse effects was analyzed, including thyroid dysfunction (hypothyroidism in 6%, hyperthyroidism in 0.9%), pulmonary toxicity – 1%, hepatic toxicity – 0.6%, peripheral neuropathies – 0.3% [8], and polymorphic ventricular tachycardia not exceeding 1.5% [9, 10].

One of the significant challenges in the field of arrhythmology is that antiarrhythmic drugs have a narrow therapeutic window, which poses objective difficulties in their dosing. Even minor changes in their pharmacokinetics, resulting in concentration alterations of active substance in the blood, can lead to both reduced efficacy and increased toxicity. Considering the large number of generic drugs available on the pharmacological market, this issue is crucial. Since measuring amiodarone and its metabolites in serum is not a standard clinical practice, the effects of switching between the original and generic drug, or between different generic versions of AMI, can manifest over several weeks, which may go unnoticed in routine patient care.

Previously, various analytical methods have been used for the quantitative determination of AMI in pharmaceutical preparations, including high-performance liquid chromatography (HPLC), high-performance thin-layer chromatography, liquid chromatography, infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, fluorescence spectroscopy, immunoassay, and electrochemical methods, and methods for determining AMI in biological fluids using HPLC-MS, HPLC with chemiluminescence and ultraviolet detection were developed [11, 12]. The HPLC method is more selective than previously described methods and has high sensitivity. That's why it was chosen for development by the authors of this article.

The substantial variability observed in the pharmacokinetics of AMI complicates its optimal dosing for individual patients. Attempts to personalize AMI therapy and correlate its concentration with the efficacy and safety of

¹ OFS.1.2.1.2.0001 Chromatography. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed.; Moscow; 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/> (06.10.2025).^{*}

спектроскопию, корреляционную спектроскопию, флуоресцентную спектроскопию, иммуноферментный анализ и электрохимические методы. Были разработаны методики определения АМИ в биологических образцах методами ВЭЖХ с масс-спектрометрией, ВЭЖХ с хемилюминесцентным и ультрафиолетовым детектированием [11, 12]². Метод ВЭЖХ является более селективным в сравнении с ранее описанными методами и обладает высокой чувствительностью. Именно поэтому он был выбран для разработки авторами статьи.

Большая степень изменчивости, наблюдаемая в фармакокинетике АМИ, затрудняет оптимальное его дозирование для отдельного пациента. Попытки персонализировать терапию АМИ и выявить корреляцию его концентрации и концентрации ДЭА с эффективностью и безопасностью терапии предпринимались неоднократно. Дозозависимые эффекты были описаны не только в медикаментозной кардиоверсии и контроле частоты сердечных сокращений [13–16], но и в развитии побочных эффектов. Вместе с тем отдельные данные свидетельствуют о том, что достижение целевой терапевтической концентрации АМИ зачастую не сопровождается развитием ожидаемого клинического эффекта [17]. Ни одна из используемых в исследованиях методик определения концентрации так и не вошла в рутинное использование в клинической практике, оставляя все возможные перспективы понимания закономерностей эффектов АМИ и персонализации его использования у пациентов нереализованными.

Цель исследования: разработать методику количественного определения АМИ в плазме крови человека методом ВЭЖХ.

Материал и методы

Дизайн

В процессе разработки методики был решен ряд задач. Во-первых, была модифицирована пробоподготовка по методу QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe – Быстрый, Простой, Дешевый, Эффективный, Точный и Надежный) для достижения оптимальных условий извлечения АМИ и ДЭА из биологической матрицы. Во-вторых, для достижения необходимой специфичности были разработаны условия хроматографического анализа. Финальным шагом стала оценка пригодности разработанной методики для количественного определения препарата в плазме крови по критериям специфичности, правильности, линейности, повторяемости и промежуточной прецизионности.

Оборудование

Процедура была разработана с использованием хроматографа Agilent 1260 Infinity с диодно-матричным детектором (Agilent, США) на колонке Tsunami C18 Pharm column (250 × 4,6 мм, 5 мкм) в условиях градиентного элюирования. Предколонка Agilent Zorbax SB C8 (9,4 × 15 мм, 7 мкм) была использована для защиты колонки от механического загрязнения. Центрифуга CLN-16 (Xiangzhi Centrifuge Instrument Co., Ltd, Китай), аналитические весы GR-200 (AND, Япония), центрифуга ELMi CM-50 (ELMI,

treatment have been made repeatedly. Dose-dependence has been noted not only in pharmacological cardioversion and heart rate control [13–16], but also in the development of adverse effects. Nevertheless, individual data indicate that achieving the target therapeutic concentration of AMI often does not correspond to the expected clinical effect [17]. None of the methods used in the studies for determining the concentration have been incorporated into routine clinical practice, leaving all potential prospects for understanding the effects of AMI and its personalized use in patients unrealized.

Aim of the study is to develop a procedure for quantitative determination of AMI in blood plasma by HPLC.

Materials and Methods

Study design

In the process of the procedure developing, a number of tasks were performed. First of all, the QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, and Safe) sample preparation was modified to achieve optimal conditions for the extraction of AMI and DEA from the biological matrix. Further, chromatographic analysis conditions were developed to achieve the required specificity. The final step was to evaluate the suitability of the developed procedure for the quantitative determination of the drug in blood plasma according to the criteria of specificity, accuracy, linearity, precision and limits of detection and quantification.

Equipment

The procedure was developed using an Agilent 1260 Infinity chromatograph with diode array detector (Agilent, USA) on a Tsunami C18 Pharm column (250×4.6 mm, 5 μm) with proprietary stationary phase. Agilent Zorbax SB C8 precolumn (9.4×15 mm, 7 μm) was used to protect the column from mechanical contaminants. CLN-16 Centrifuge (Xiangzhi Centrifuge Instrument Co., Ltd, China), Analytical Balances GR-200 (AND, Japan), ELMi CM-50 centrifuge (ELMI, USA), Ultrasonic bath Elmasonic P (Elma Germany), 200-1000 μL and 50-200 μL mechanical pipettes (Eppendorf, US), IKA Vortex Genius 3 (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Germany), 1.5 ml Eppendorf tubes (Minimed, Russia), and transparent glass vials for chromatography (Interlab, Russia) were used during the sample preparation.

Reagents

Sodium chloride (lab grade, Minimed, Russia) and acetonitrile (HPLC-grade, PanReac, Spain) were used for proteins precipitation and extraction of the analytes.

Sample preparation

Standard samples

Samples of the dosage form “Amiodarone, concentrate for preparation of solution for intravenous administration 50 mg/mL”, active substances of caffeine (Organica, Russia), ibuprofen (Organica, Russia), nicotine (Sigma Aldrich) and drotaverine hydrochloride (Organica, Russia); placebo

² ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.;2023: электронный ресурс. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/> (06.10.2025).

США), ультразвуковая ванна Elmasonic P (Elma, Германия), механические дозаторы 200–1000 мкл and 50–200 мкл (Eppendorf, США), Вортекс IKA Vortex Genius 3 (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Германия), пробирки Эппендорф на 1,5 мл (Minimed, Россия), и прозрачные стеклянные виалы для хроматографии (Interlab, Россия) были применены во время пробоподготовки.

Реактивы

Хлорид натрия (lab grade, Minimed, Россия) и ацетонитрил (HPLC-grade, PanReas, Испания) использованы для осаждения белков и извлечения аналитов.

Пробоподготовка

Приготовление стандартного раствора

Стандартные образцы АМИ (концентрат для приготовления раствора для в/в введения 50 мг/мл), активные субстанции кофеина (Organica, Россия), ибупрофена (Organica, Россия), никотина (Sigma Aldrich) и дротаверина гидрохлорида (Organica, Россия); плацебо (образцы крови здорового добровольца), стандартные образцы АМИ (Clearsynth, Мумбай, Индия, 50 мг) и ДЭА (Clearsynth, Мумбай, Индия, 10 мг) были применены для разработки и валидации методики.

Приготовление модельных растворов

В качестве растворителя использована смесь ацетонитрила и фосфатного буфера в объемном соотношении (50 : 50).

Предварительно готовились рабочие растворы АМИ и ДЭА для внесения добавки в образцы крови здорового добровольца. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл вносилось 5 мг АМИ и ДЭА, раствор доводился до метки растворителем и перемешивался.

Пробоподготовка модельных растворов осуществлялась по методу QuEChERS. Кровь из периферической вены пациента забиралась в стерильные пробирки с ЭДТА 6–9 мл, центрифугировалась в течение 10 мин со скоростью 3000 об/мин с последующим отбором 450 мкл плазмы крови и переносом в эппендорф на 1,5 мл. Далее производилось последовательное добавление к плазме 50 мкл градуировочных растворов АМИ и ДЭА (концентрация равна 0,5; 0,8; 1,25; 1,6; 2,5 мкг/мл), $0,33 \pm 0,04$ г хлорида натрия и 500 мкл экстрагента ацетонитрила с последующим вортексированием в течение 10 с на максимальной частоте и центрифугированием эппендорфа в течение 5 мин на максимальных оборотах (15 тыс. в мин) и отбором супернатанта (находится над слоем осевшего на границе расслоения жидкостей белка) с последующим переносом содержимого в виалу со вставкой и ВЭЖХ-анализом.

Приготовление реальных образцов

Кровь из периферической вены пациента, получающего терапию АМИ, забиралась в стерильные пробирки с ЭДТА 6–9 мл, центрифугировалась в течение 10 мин со скоростью 3000 об/мин с последующим отбором 500 мкл плазмы крови и переносом в эппендорф на 1,5 мл. Далее производилось последовательное добавление к плазме $0,33 \pm 0,04$ г хлорида натрия и 500 мкл экстрагента ацетонитрила с последующим вортексированием в течение 10 с на максимальной частоте и центрифугированием эппендорфа в течение 5 мин на максимальных оборотах (15 тыс. в мин) и отбором надосадочной жидкости. Об-

(blood plasma samples from an intact patient), and primary standartized samples of АМИ (Clearsynth, Mumbai, India, 50 mg) and DEA (Clearsynth, Mumbai, India, 10 mg) were used for procedure development and validation.

Model Sample Preparation

A mixture of acetonitrile and phosphate buffer in a 50:50 volume ratio was used as the solvent. Working solutions of АМИ and DEA were prepared in advance for adding the additive to the blood samples of a healthy volunteer. 5 mg of АМИ and DEA were added to a 100.0 ml volumetric flask, the solution was made up to the mark with solvent, and mixed. Sample preparation was performed according to the simplified QuEChERS method. Blood of intact patient was collected into sterile 6–9 mL tubes with EDTA buffer, followed by centrifugation for 10 min at a speed of 3000 rpm with subsequent selection of 450 μ L of blood plasma and transfer to a 1.5 ml Eppendorf tube. Then 50 μ L of amiodarone solution (concentration was equal to 0.5; 0.8; 1.25; 1.6; 2.5 μ g/L), 0.33 $\pm$ 0.04 g of NaCl and 500 μ L of acetonitrile extractant were added to the plasma sequentially followed by vortexing for 10 seconds at maximum speed, centrifugation for 5 minutes at 15,000 rpm and collection of supernatants that was placed above the layer of protein deposited at the liquid-liquid interface and followed by transfer of the contents into a vial with an insert and HPLC analysis.

Real Sample Preparation

Blood of the patient treated with АМИ was collected into sterile 6–9 mL tubes with EDTA buffer, followed by centrifugation for 10 min at a speed of 3000 rpm with subsequent selection of 500 μ L of blood plasma and transferred to a 1.5 ml Eppendorf tube. Then 0.33 $\pm$ 0.04 g of NaCl and 500 μ L of acetonitrile extractant were added to the plasma sequentially followed by vortexing for 10 seconds at maximum speed, centrifugation of for 5 minutes at 15,000 rpm and collection of supernatants. Blank samples were collected from intact patients, using the same sample preparation algorithm.

HPLC-DAD Conditions

The analysis was performed by HPLC with diode array detector. The column used for the study was Tsunami C18 Pharm, created in the Laboratory of Physicochemical Methods of Analysis of Tomsk State University. Mobile phase A was phosphate buffer (pH 3, 7.5 mM), mobile phase B was 100% acetonitrile. The separation was performed in gradient mode. Up to 7.00 minutes, the B phase content was 55%, then from 7.00 to 7.15 minutes there was an increase in B phase content to 85% in order to elute the more hydrophobic components. From 7.15 to 15.00 minutes the B phase content did not change, followed by a return to the original 50% at 15.15 min. The total analysis time was 18 minutes. Column thermostat temperature was set to 30 °C, flow rate – 1.2 mL/min; injection volume – 80 μ L; selective wavelength was 241 nm. Typical chromatogram of plasma sample is presented on Figure 1. The value of retention factor for АМИ was 5.2; for DEA – 3.4

Method validation

Validation was performed according to OFS.1.1.0012.15 “Validation of Analytical Methods” for the following parameters: selectivity, matrix effect (by plotting a calibration curve

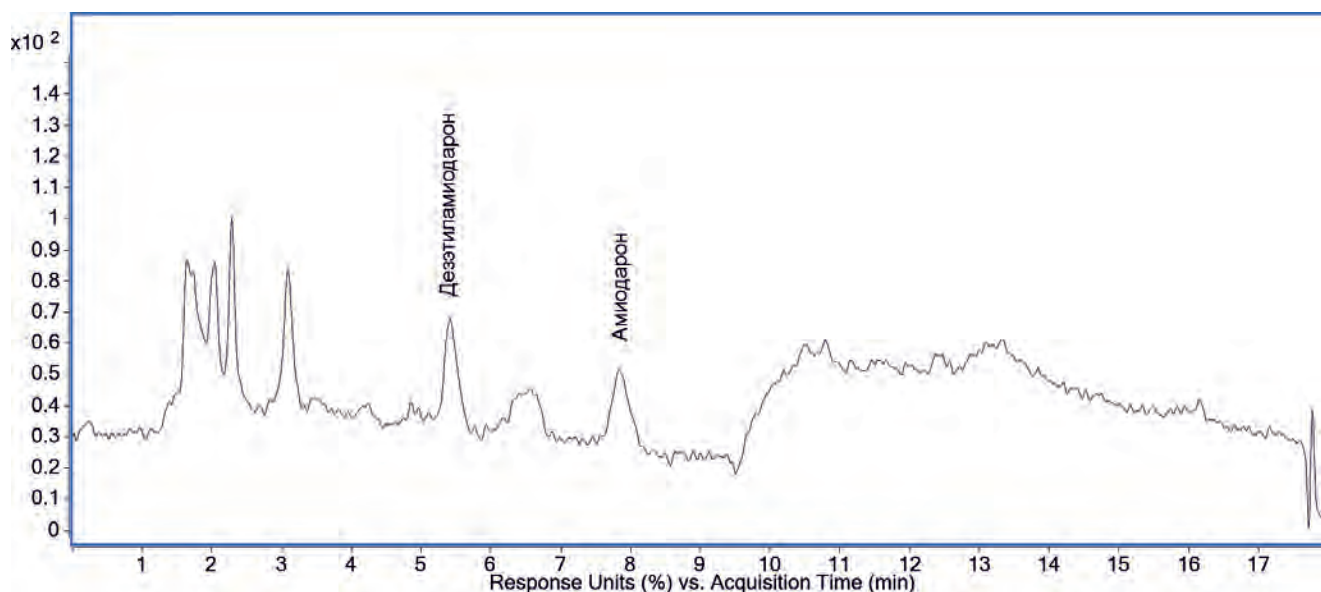


Рис. 1. Типичная хроматограмма образца плазмы, содержащего амиодарон и дезэтиламиодарон
Fig. 1. Typical chromatogram of a plasma sample containing amiodarone and desethylamiodarone

разцы плазмы без АМИ были собраны у здоровых пациентов с использованием того же алгоритма подготовки.

Условия анализа ВЭЖХ

Анализ проводился методом ВЭЖХ с использованием диодно-матричного детектора. Для исследования применялась колонка Tsunami C18 Pharm, разработанная в лаборатории физико-химических методов анализа Томского государственного университета. Подвижная фаза А – фосфатный буфер (рН 3, 7,5 мМ), подвижная фаза В – 100% ацетонитрил. Режим элюирования – градиентный. Программа градиента: до 7,00 мин содержание фазы В составляло 55%, затем с 7,00 до 7,15 мин содержание фазы В увеличивалось до 85% с целью элюирования более гидрофобных компонентов. С 7,15 до 15,00 мин содержание фазы В не изменялось, а затем возвращалось к исходным 50% на 15,15 мин. Суммарное время анализа составило 18 мин. Температура термостата – 30 °С, скорость потока – 1,2 мл/мин; объем инъекции – 80 мкл; длина волны детектирования – 241 нм. Типичная хроматограмма образца плазмы представлена на рисунке 1. Относительное время удерживания для АМИ составило 5,2 мин, для ДЭА – 3,4 мин.

Валидация

Валидация проводилась на основе ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по следующим параметрам: селективность, матричный эффект (посредством построения калибровочной кривой относительно содержания АМИ в плазме после пробоподготовки для разных уровней концентрации), линейность, точность, прецизионность, стабильность и предел количественного определения и обнаружения. В таблице 1 представлены критерии валидации в соответствии с ОФС.1.1.0012.15.

Специфичность

Оценивали специфичность методики по отношению к лекарственным веществам, наиболее распространенным в медицинской практике. В эту группу входят нестероидные противовоспалительные средства (Ибупрофен), стимулятор нервной системы (Кофеин), а также спаз-

relative to AMI content in plasma after sample preparation for different concentration levels), linearity, accuracy, precision, stability and limits of detection (LOD) and quantification (LOQ). Table 1 contains the list of evaluation criteria that was formed according to OFS.1.1.0012.15.

Specificity

The specificity of the procedure was evaluated in relation to the drugs most commonly used in medical practice. This group includes non-steroid anti-inflammatory drugs (Ibuprofen), neuromimetics (Caffeine), spasmolytic drugs (Drotaverine). Specificity was also assessed in relation to the main metabolite of AMI.

Linearity

The linearity range of the procedure was evaluated by linear regression calibration curves for model plasma samples of amiodarone. Model samples were prepared according to the procedure, described previously, using modified QuEChERS method.

Working solutions of AMI were prepared in advance for adding the additive to the blood samples of a healthy volunteer. 5 mg of AMI was added to a 100.0 ml volumetric flask, the solution was made up to the mark with solvent, and mixed. Calibration solutions A–I were prepared from the working solution in a concentration range of 0.005–0.025 mg/ml.

Solution A. 5.0 mL of the solution was added to a 10.0 mL flask, made up to the mark with solvent, and mixed. The solution contained an amine at a concentration of 0.025 mg/mL.

Solution B. 3.2 mL of the solution was added to a 10.0 mL flask, made up to the mark with solvent, and mixed. The solution contained an amine at a concentration of 0.016 mg/mL.

Solution C. 2.5 mL of the solution was added to a 10.0 mL flask, made up to the mark with solvent, and mixed. The

Таблица 1. Критерии пригодности методики анализа

Table 1. Procedure suitability criterion

Показатель / Parameter	Критерий пригодности методики / Procedure suitability criteria
Селективность / Selectivity	Разрешение между двумя пиками определяемых веществ и компонентов плазмы крови, нестероидного противовоспалительного препарата, кофеина и никотина не менее 1,5 / Resolution between peaks of analytes and components of blood plasma, non-steroidal anti-inflammatory drugs, caffeine and nicotine not less than 1.5
Линейность / Linearity	Коэффициент корреляции линейной зависимости в диапазоне от 50 до 200% терапевтической концентрации амиодарона не менее 0,99 / Correlation coefficient of linear regression in the range from 50% to 200% of average therapeutic concentration not less than 0.99
Повторяемость / Repeatability	RSD не более 5% / % RSD not more than 5%
Промежуточная прецизионность / Intermediate precision	RSD не более 10% / % RSD not more than 10%
Правильность / Accuracy	% восстановления от 85 до 115% (от 70 до 130% для уровня предела количественного обнаружения) / % recovery from 85% to 115% (from 70% to 130% for LOQ)

молитическое средство (Дротаверин). Специфичность определяли также по отношению к основному метаболиту АМИ.

Линейность

Линейность методики оценивали путем построения градуировочной зависимости для стандартных растворов АМИ. Стандартные образцы были приготовлены по методике, описанной ранее, с использованием модифицированной пробоподготовки по методу QuEChERS.

Предварительно готовились рабочие растворы АМИ для внесения добавки в образцы крови здорового добровольца. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл вносилось 5 мг АМИ, раствор доводился до метки растворителем и перемешивался. Из рабочего раствора готовились градуировочные растворы А – Д в диапазоне концентрации 0,005–0,025 мг/мл:

Раствор А. В колбу вместимостью 10,0 мл вносилось 5,0 мл раствора, содержимое доводилось до метки растворителем и перемешивалось. Раствор содержал АМИ в концентрации 0,025 мг/мл.

Раствор Б. В колбу вместимостью 10,0 мл вносилось 3,2 мл раствора, содержимое доводилось до метки растворителем и перемешивалось. Раствор содержал АМИ в концентрации 0,016 мг/мл.

Раствор В. В колбу вместимостью 10,0 мл вносилось 2,5 мл раствора, содержимое доводилось до метки растворителем и перемешивалось. Раствор содержал АМИ в концентрации 0,013 мг/мл.

Раствор Г. В колбу вместимостью 10,0 мл вносилось 1,6 мл раствора, содержимое доводилось до метки растворителем и перемешивалось. Раствор содержал АМИ в концентрации 0,008 мг/мл.

Раствор Д. В колбу вместимостью 10,0 мл вносилось 1,0 мл раствора, содержимое доводилось до метки растворителем и перемешивалось. Раствор содержал АМИ в концентрации 0,005 мг/мл.

Пробоподготовка растворов для проверки линейности осуществлялась по методу QuEChERS. Кровь из периферической вены пациента забиралась в стерильные пробирки с ЭДТА 6–9 мл, центрифугировалась в течение 10 мин со скоростью 3000 об/мин с последующим отбором 450 мкл плазмы крови и переносом в эппендорф на 1,5 мл. Далее производилось последовательное добавление к плазме 50 мкл градуировочных растворов АМИ (концентрация равна 5,0; 8,0; 12,5; 16,0; 25,0 мкг/мл), $0,33 \pm 0,04$ г хлорида натрия и 500 мкл экстрагента ацетонитрила с

solution contained an amine at a concentration of 0.013 mg/mL.

Solution D. 1.6 mL of the solution was added to a 10.0 mL flask, made up to the mark with solvent, and mixed. The solution contained an amine at a concentration of 0.008 mg/mL.

Solution I. 1.0 mL of the solution was added to a 10.0 mL flask, made up to the mark with solvent, and mixed. The solution contained 0.005 mg/mL of AMI.

Sample preparation for linearity testing was performed using the QuEChERS method. Blood patient's samples was collected into sterile 6–9 mL tubes with EDTA buffer, followed by centrifugation for 10 min at a speed of 3000 rpm with subsequent selection of 450 μ L of blood plasma and transfer to a 1.5 mL Eppendorf tube. Then 50 μ L of amiodarone solution (concentration was equal to 0.5; 0.8; 1.25; 1.6; 2.5 μ g/L), 0.33 ± 0.04 g of NaCl and 500 μ L of acetonitrile extractant were added to the plasma sequentially followed by vortexing for 10 seconds at maximum speed, centrifugation for 5 minutes at 15,000 rpm and collection of supernatants that was placed above the layer of protein deposited at the liquid-liquid interface and followed by transfer of the contents into a vial with an insert and HPLC analysis. The constructed calibration dependence is shown in Figure 2. A linear dependence was also obtained for DEA. Based on these lines, the response factor (F) for DEA relative to AMI was calculated, equal to 1.450.

Precision (repeatability and intermediate precision)

Repeatability was evaluated by measuring the analytical signal for three samples, three parallel measurements for each sample. The measurements were performed within a short time interval, using the same equipment and reagents, by a single analyst. Intermediate (in-laboratory) precision was evaluated for three samples, three parallel measurements for each, over a period of three days. Measurements were performed with the same equipment and reagents, by the same analyst, but with wide temporal variation. Cochran's C test was used in testing the homogeneity of variance (standard deviation). Experimental values of peak areas (S, μ V $\times$ s) and retention times (RT, min) with calculated values of standard deviation (SD) and relative standard deviation (RSD) are presented in Table 2 and Table 3, respectively.

Accuracy

The accuracy of the procedure was evaluated by comparing the measured and actual concentrations of

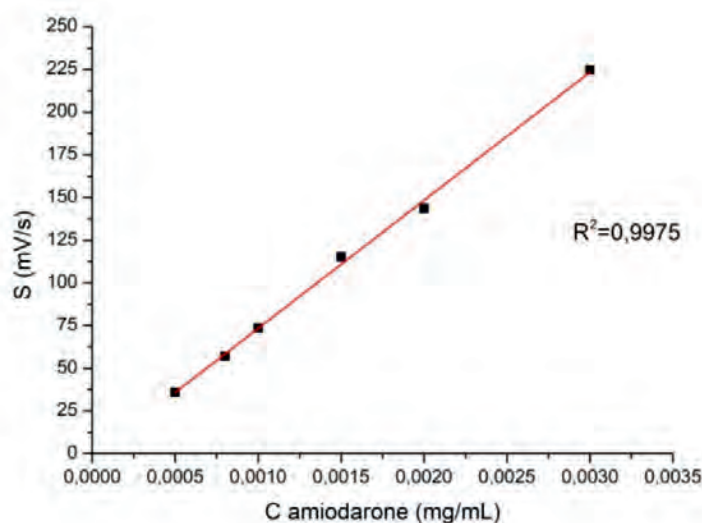


Рис. 2. Градуировочный график для стандартных растворов амиодарона с различными концентрациями препарата (0,5; 0,8; 1,0; 1,25; 2,5; 3,0 мкг/мл)
Fig. 2. Calibration curve obtained with the average peak areas of amiodarone in model samples with different concentrations of the drug (0.5; 0.8; 1.0; 1.25; 2.5; 3.0 µg/L)

последующим вортиксированием в течение 10 с на максимальной частоте и центрифугированием эппендорфа в течение 5 мин на максимальных оборотах (15 тыс. в мин) и отбором супернатанта (находится над слоем осевшего на границе расслоения жидкостей белка) с последующим переносом содержимого в вialу со вставкой и ВЭЖХ-анализом. Построенная градуировочная зависимость представлена на рисунке 2. Линейная зависимость также была получена для ДЭА. На основании данных линий рассчитан фактор отклика (F) для ДЭА относительно АМИ, равный 1,450.

Воспроизводимость (повторяемость и промежуточная прецизионность)

Повторяемость оценивалась путем измерения аналитического сигнала для трех образцов, трех параллельных измерений для каждого образца. Измерения проводились в течение короткого промежутка времени с использованием одного и того же оборудования и реагентов, одним аналитиком. Промежуточная (внутрилабораторная) точность оценивалась для трех образцов, трех параллельных измерений для каждого в течение трех дней. Измерения проводились с использованием одного и того же оборудования и реагентов, одним и тем же аналитиком, но с широким временным разбросом. G-критерий Кохрена использовался для проверки однородности дисперсии (стандартное отклонение). Экспериментальные значения площадей пиков (S, мкВ × с) и времени удерживания (RT, мин) с расчетными значениями стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD).

Правильность

Точность процедуры оценивалась путем сравнения измеренных и фактических концентраций АМИ в стандартных образцах и расчета скорости восстановления. Восстановление рассчитывалось для четырех уровней концентрации в диапазоне от 40 до 200% от средней терапевтической концентрации АМИ в плазме человека.

Робастность

Параметрами, использованными для исследования

amiodarone in model samples and calculating recovery rate. Recovery was calculated for four levels of concentration in the range from 40% to 200% of the average therapeutic concentration of amiodarone in human plasma.

Robustness

The parameters used for robustness study were change of NaCl mass (± 0.05 g) and change of pH of mobile phase A (± 5). Three different model plasma samples were prepared to test the first listed parameter. To study the effect of mobile phase molarity, retention times of AMI was registered in same HPLC conditions, using two buffers (10 µM and 5 µM) as mobile phase A. Related chromatograms are presented in Figure 3 and Figure 4, respectively.

Results

Specificity

During the specificity study, the ability to qualify AMI and DEA without mass-spectrometry detector had been proved. The use of the Tsunami C18 Pharm column made it possible to achieve elution of peptides in dead time by an exclusion mechanism, while the analytes were retained by a reverse-phase mechanism. Thus, optimal chromatographic conditions were developed to eliminate the influence of protein components of the biological matrix.

The procedure proved to be specific and shows absence of drug interference, as well as absence of interfering coelution of analytes with components of blood plasma matrix. Calculated resolution values for each critical pairs were more than 1.5 and listed in Table 2. The obtained values were within the acceptable range; thus, the developed procedure can be considered suitable according to the specificity parameter.

Related chromatogram of the drugs standard solutions in developed HPLC conditions is presented in Figure 5.

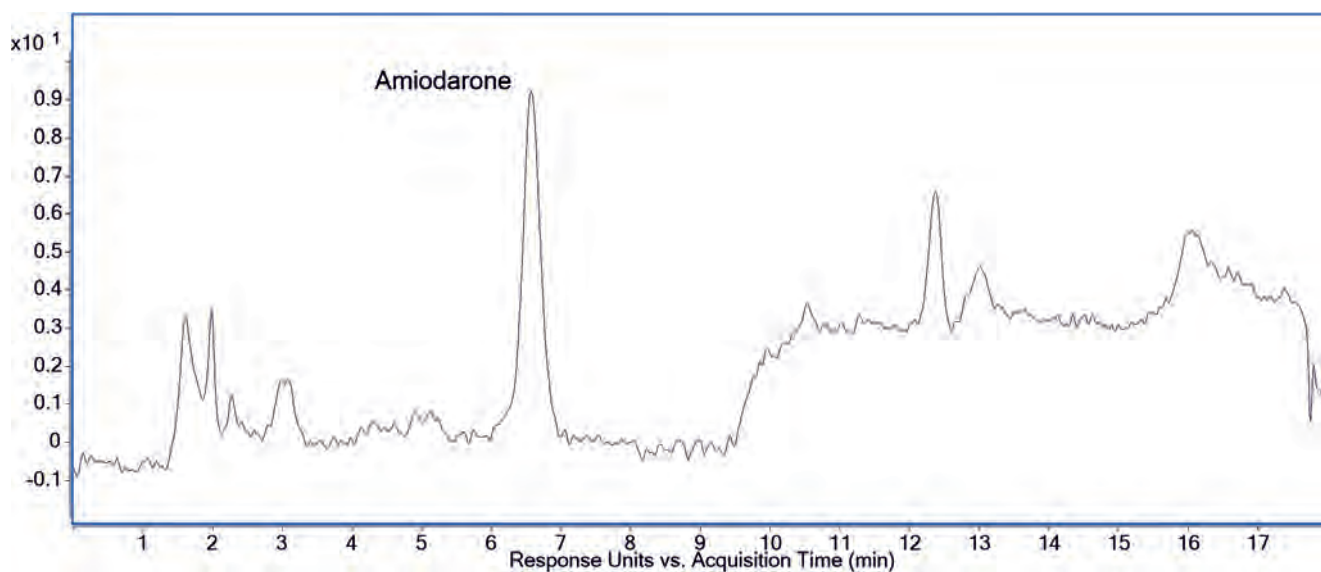


Рис. 3. Хроматограмма стандартного образца (5 мМ буфер)
Fig. 3. Chromatogram of model plasma sample (5 μ M buffer)

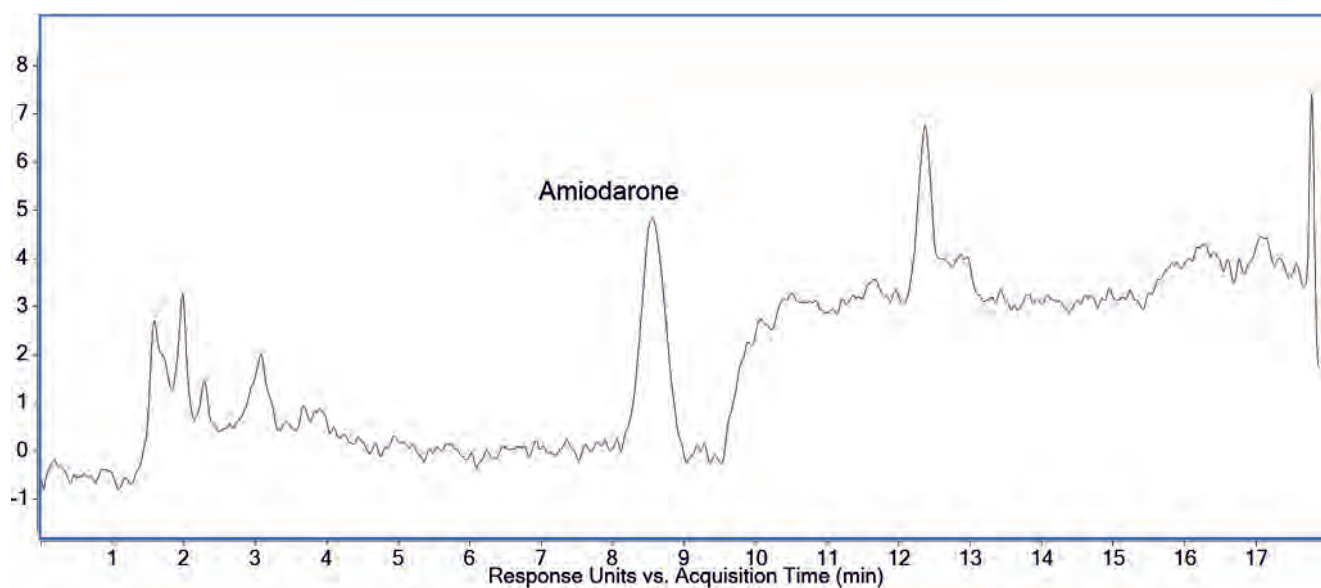


Рис. 4. Хроматограмма стандартного образца (10 мМ буфер)
Fig. 4. Chromatogram of model plasma sample (10 μ M buffer)

надежности, были изменены массы NaCl ($\pm 0,05$ г) и изменение pH подвижной фазы А (± 5). Для проверки первого из перечисленных параметров были подготовлены три различных стандартных образца. Для изучения влияния pH подвижной фазы время удерживания АМИ регистрировали в тех же условиях ВЭЖХ с использованием двух буферов (10 и 5 мМ) в качестве подвижной фазы А. Хроматограммы представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

Результаты

Специфичность

В ходе исследования специфичности была доказана возможность определения АМИ и ДЭА без масс-спектро-

Linearity

According to the obtained data, the procedure can be considered linear in the concentration range from 0.5 to 3.0 μ g/L (40 to 240% of the average therapeutic concentration). The value of the correlation coefficient (R^2) was 0.9975. Thus, since the R^2 values satisfy the condition $R^2 > 0.99$, the procedure can be considered suitable according to the linearity criterion. Based on the proven linearity of the procedure, the limit of quantification and limit of detection were calculated; LOD value was 0.30 μ g/ μ L ($S/N = 3$) and LOQ is equal 0.82 μ g/ μ L.

The quantification of DEA in the sample is calculated according to Formula 1, using the calibration curve for the model mixture of AMI and the response factor for DEA.

Таблица 2. Значение разрешения
Table 2. Resolution values

Паpa / Pair	Разрешение (RS) / Resolution (RS)
Амиодарон – Дезэтиламиодарон / Amiodarone-Desethylamiodarone	65,2
Амиодарон – Ибупрофен / Amiodarone-Ibuprofen	50,1
Дезэтиламиодарон – Кофеин/Дротаверин / Desethylamiodarone-Caffeine/Drotaverine	16,5

метрического детектора. Использование колонки Tsunami C18 Pharm позволило добиться элюирования пептидов по механизму исключения, в то время как аналиты удерживались по механизму обращенной фазы. Таким образом, были разработаны оптимальные хроматографические условия для устранения влияния белковых компонентов биологической матрицы.

В результате была документирована специфичность методики, продемонстрировано отсутствие лекарственной интерференции, а также мешающего коэлюирования аналитов с компонентами матрицы плазмы крови. Расчетные значения разрешения для каждой критической пары составили более 1,5 (табл. 2).

Полученные значения находились в допустимом диапазоне, таким образом, разработанную процедуру можно считать пригодной по параметру специфичности. Соответствующая хроматограмма стандартных растворов лекарственных препаратов в разработанных условиях ВЭЖХ представлена на рисунке 5.

Линейность

Согласно полученным данным, методику можно считать линейной в диапазоне концентраций от 0,5 до 3 мкг/мл (от 40 до 240% от средней терапевтической концентрации). Величина коэффициента корреляции (R^2) составила 0,9975. Таким образом, поскольку величины R^2 удовлетворяют условию $R^2 > 0,99$, методику можно считать пригодной по критерию линейности. На основании доказанной линейности методики были рассчитаны предел количественного определения и предел обнаружения согласно ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. Предел обнаружения составил 0,30 мкг/мл ($S/N = 3$), предел количественного определения – 0,82 мкг/мл.

Содержание ДЭА в пробе вычисляют по следующей формуле 1, используя градуировочный график для модельной смеси АМИ и фактор отклика для ДЭА:

$$C_D = \frac{S_A - b}{a} \times F \quad (1)$$

где:

CD – концентрация ДЭА, мкг/мл; SA – площадь пика АМИ, мВ × с; a, b – коэффициенты в уравнении линейности; F – фактор отклика для ДЭА.

Описанная методика позволяет определять концентрацию ДЭА без построения калибровочной кривой для метаболита.

Воспроизводимость (повторяемость и промежуточная прецизионность)

Экспериментальное значение G-критерия Кохрена для времени удерживания АМИ составило 0,387 мин, для площади пика – 0,561 мин. Теоретическое значение

$$C_D = \frac{S_A - b}{a} \times F \quad (1)$$

where:

CD — DEA concentration, µg/L;
SA — AMI peak area, µV×s;
a, b — linearity equation coefficients;
F — response factor for DEA.

The described technique allows to calculate the plasma concentration of DEA without constructing a calibration curve for the metabolite.

Precision (repeatability and intermediate precision)

The experimental value of Cochran's C – criterion for retention time of amiodarone was 0.387; for peak area – 0.561. Theoretical value of Cochran's C – criterion, for the confidence level equal to 0.95, was 0.871 according to the Russian Federation System for Ensuring Uniformity of Measurements (Recommendations on Interstate Standardization 61 – 2010).

$$\begin{aligned} \text{GEXP (RT)} &= 0.387; \\ \text{GEXP (S)} &= 0.561; \\ \text{GTHEOR} &= 0.871 \end{aligned}$$

The experimental values of Cochran's C – criteria are less than the theoretical one. Therefore, the dispersions can be considered homogeneous and averaged to calculate the SD of repeatability of the method.

As can be seen from the calculation results (Table 3), % RSD values of repeatability and intermediate precision meet the established requirements (less than 5% and 10%, respectively). Consequently, the developed procedure can be considered suitable within the analytical area.

Accuracy

The obtained values of deviations of measured concentrations from the actual value in the range from 40% to 200% of the average therapeutic concentration are within the range of acceptable (Table 4). Thus, the developed procedure can be considered accurate in the considered range of concentrations.

Robustness

The calculated data did not indicate a significant change in the degree of extraction of amiodarone with a change in the mass of NaCl. The recovery level for all samples, used for this study, was above 99% (Table 5).

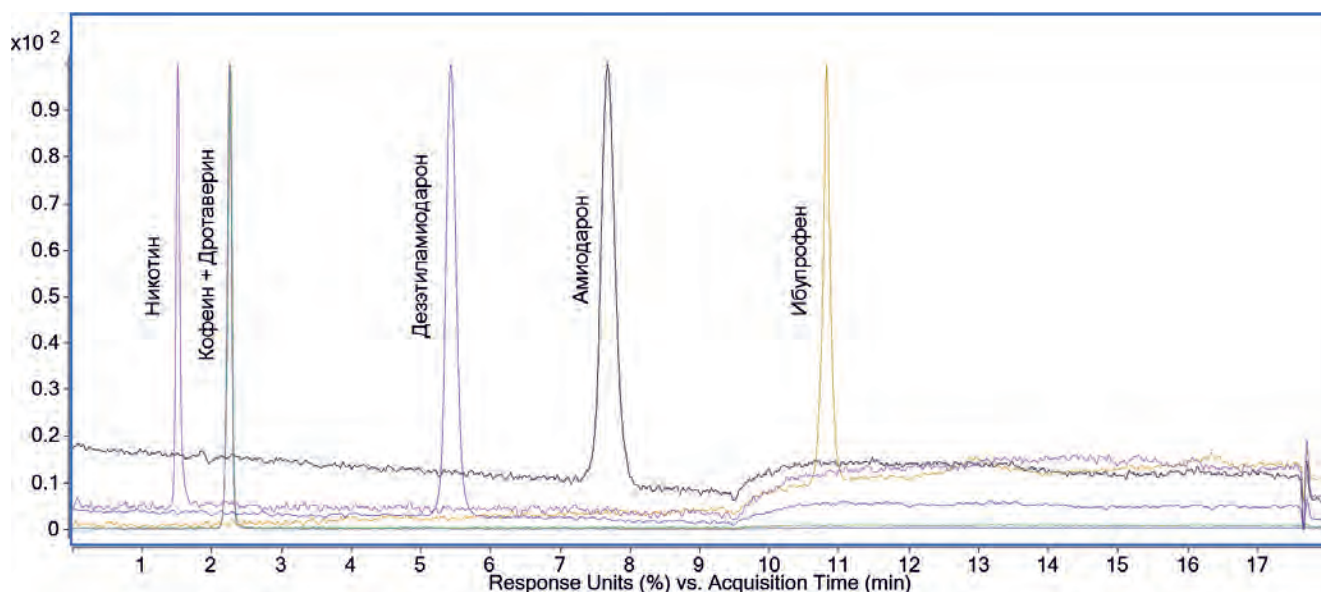


Рис. 5. Хроматограммы стандартных растворов лекарственных средств
Fig. 5. Overlay chromatogram of drugs used for specificity study

G-критерия Кохрена для уровня достоверности, равного 0,95, составило 0,871, согласно Системе обеспечения единства измерений Российской Федерации (Рекомендации по межгосударственной стандартизации 61 – 2010).

GEXP (RT) = 0,387;

GEXP (S) = 0,561;

GTHEOR = 0,871.

Экспериментальные значения G-критерия Кохрена меньше табличного, следовательно, дисперсии можно считать однородными и усреднить для расчета СКО повторяемости методики. Как видно из результатов расчета (табл. 3), значения относительного стандартного отклонения (RSD) повторяемости и промежуточной прецизионности согласуются с установленными требованиями (меньше 5 и 10% соответственно). Следовательно, разработанную методику можно считать пригодной в пределах аналитической области.

Правильность

Полученные величины отклонений расчетных концентраций от номинального значения в диапазоне от 40 до 200% от терапевтической концентрации входят в диапазон приемлемых (табл. 4).

Таким образом, разработанную методику можно считать правильной в рассматриваемом диапазоне концентраций.

Робастность

Влияние массы навески NaCl

Расчетные данные свидетельствуют об изменении степени извлечения анализируемого вещества при изменении массы используемой соли на 0,05 г, причем извлечение увеличивается с увеличением массы (табл. 5).

Оценку робастности проводили также при изменении pH подвижной фазы. Анализ образцов плазмы проводили при значениях pH, равных 2,5 и 3,5. Результаты анализа показали наложение пика АМИ на пик компонента биологической матрицы для pH 2,5, а также изменение времени удерживания (RT = 6,22); при значении pH 3,5 пик анализируемого вещества заключался в увеличении времени удерживания (RT = 8,16) и уширении

Robustness was also assessed by varying the pH of the mobile phase. Plasma samples were analyzed at pH values of 2.5 and 3.5. The results showed an overlap of the AMI peak with the peak of the biological matrix component at pH 2.5, as well as a change in retention time (RT = 6.22). At pH 3.5, the analyte peak was characterized by an increase in retention time (RT = 8.16) and broadening (Fig. 4). Thus, the method exhibits low robustness values for a number of chromatographic parameters and requires precise adherence to the sample preparation procedure and mobile phase preparation.

Discussion

Attempts to personalize amiodarone therapy and identify the correlation between its concentration and the efficacy and safety of treatment have been made repeatedly. The method of inverse voltamperometry is quite sensitive and allows for the determination of amiodarone levels at 0.01 mg/ml. However, a significant drawback is that the conditions were developed for substance solutions and do not account for the presence of blood components in the sample; therefore, this methodology cannot be used to determine amiodarone in blood plasma.

An alternative method is based on spectrophotometric analysis of chloroform extracts of the ion associate of amiodarone and methyl orange from an acetate buffer solution at pH 3, at a wavelength of 430 nm. Its drawback is its unsuitability for the assessment of biological samples, as the methodology does not consider the matrix effects of plasma components and the potential formation of ion associates with other small molecules that possess positively charged functional groups. Moreover, the limit of quantification of amiodarone for the described analytical method is 0.34 mg/ml, which is more than 100 times higher than the therapeutic concentration of amiodarone in blood plasma (1.0–2.5 µg/ml). The method for determining amiodarone in serum by liquid tandem chromat-mass-spectrometry is more selective and sensitive compared to photometric and amperometric methods. However, this method is relatively expensive due

Таблица 3. Изучение точности площади пика и времени удерживания – повторяемость и промежуточная точность (пробы инжигированы трижды)
Table 3. Precision study on peak area and retention time – repeatability and intermediate precision

Проба / Sample	Площадь пика, мВ × с Peak area, $\mu V \times s$	Время удерживания, мин Retention time, min
Проба 1 / Sample 1	115,33	7,56
Проба 2 / Sample 2	115,27	7,76
Проба 3 / Sample 3	115,29	7,85
Проба 4 / Sample 4	114,91	7,52
Проба 5 / Sample 5	115,34	7,66
Проба 6 / Sample 6	114,81	7,71
Проба 7 / Sample 7	117,86	7,55
Проба 8 / Sample 8	115,49	7,68
Проба 9 / Sample 9	121,71	7,76
Проба 10 / Sample 10	105,76	7,70
Проба 11 / Sample 11	113,84	7,89
Проба 12 / Sample 12	115,00	7,93
Среднее / Mean	115,05	7,71
СКО повторяемости, % / Repeatability SD	3,97	0,12
RSD повторяемости, % / Repeatability %RSD	3,47	1,55
СКО промежуточной прецизионности, % Intermediate precision SD	2,99	0,09
RSD промежуточной прецизионности, % Intermediate precision %RSD	2,61	1,18

Примечание: СКО – среднеекватрическое отклонение.

Таблица 4. Правильность в условиях повторяемости
Table 4. Recovery rate

% от средней терапевтической концентрации Level	RSD, %	Восстановление, % / Mean % Recovery
40%	3,49	84,02
100%	2,07	91,92
130%	3,54	90,97
200%	0,70	85,06

Таблица 5. Влияние массы NaCl на извлечение амиодарона
Table 5. Effect of NaCl mass on amiodarone recovery

m (NaCl), г / NaCl mass, g	Сред, мВ × с Mean peak area, $\mu V \times s$	% от исходной S / % Recovery
0,33	115,33	100,0
0,28	115,21	99,9
0,38	115,10	99,8

(см. рис. 4). Таким образом, методика характеризуется низкими значениями робастности по ряду хроматографических параметров, требует точного соблюдения методики пробоподготовки и приготовления подвижных фаз.

Обсуждение

Попытки персонализировать терапию АМИ и выявить корреляцию его концентрации с эффективностью и безопасностью терапии предпринимались неоднократно. Метод инверсионной вольтамперометрии является достаточно чувствительным и позволяет определять содержание АМИ на уровне 0,01 мг/мл. При этом существенным ее недостатком является тот факт, что условия разработаны для растворов субстанции и не учитывают присутствие компонентов крови в образце, следовательно, методика не может быть использована для определения АМИ в плазме крови.

Альтернативным является метод, основанный на спектрофотометрическом анализе хлороформных экс-

to the high costs of reagents, standards, and equipment. Another downside is the sample preparation time: the preparation time for a single sample exceeds 20 minutes.

The method described in the article by T. Pérez-Ruiz et al. [11] is based on determining amiodarone using high-performance liquid chromatography with a chemiluminescent detector. This method allows for the determination of amiodarone in biological samples but requires a chemiluminescent detector not included in the basic equipment of the chromatograph, as well as the use of expensive reagents, which poses a significant limitation for its routine use. An alternative method is described in the article by Márcio Rodrigues et al. [12]. For quantitative analysis, the method employs high-performance liquid chromatography using a UV detector. The sample preparation procedure involves adding an internal standard and phosphate buffer at pH 5, followed by triple extraction of AMI with n-hexane, complete drying of the combined extract under a nitrogen stream at 60°C, and re-dissolving the dry residue in methanol. Chromatographic separation is performed on a Purospher

трактов ионного ассоциата АМИ и метилового оранжевого из ацетатного буферного раствора с pH 3 при длине волны 430 нм. Недостатком является его непригодность для исследования биологических образцов, так как методика не учитывает матричное влияние компонентов плазмы крови и возможность образования ионных ассоциатов с иными малыми молекулами, обладающими положительно заряженными функциональными группами. Помимо этого, предел количественного определения АМИ для описанной методики анализа равен 0,34 мг/мл, что более чем в 100 раз выше терапевтической концентрации АМИ в плазме крови (1,0–2,5 мкг/мл). Способ определения АМИ в сыворотке крови методом жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии является более селективным и чувствительным в сравнении с фотометрическим и амперометрическим. При этом метод достаточно дорогой из-за высокой стоимости реактивов, стандартов и прибора. Недостатком является и время пробоподготовки: время приготовления одного образца составляет более 20 мин.

Способ, описанный в статье Т. Pérez-Ruiz и соавт. [11], основан на определении АМИ методом ВЭЖХ с использованием хемилюминесцентного детектора. Данный способ позволяет определять АМИ в биологических образцах, но предполагает использование хемилюминесцентного детектора, не входящего в базовую комплектацию хроматографа, а также использование дорогостоящих реактивов, что является существенным ограничением для его рутинного использования. Способ определения АМИ, альтернативный разработанному авторами, описан в статье М. Rodrigues и соавт. [12]. Для количественного анализа использован метод ВЭЖХ с использованием ультрафиолетового детектора. Методика пробоподготовки включает добавление внутреннего стандарта и фосфатного буфера pH 5 с последующей, полным осушением объединенного экстракта в токе азота при 60 °C и перерастворением сухого остатка в метаноле. Хроматографическое разделение проводится на колонке Purospher Star C18 геометрии 55 × 4 мм; 4 мкм в изократическом режиме смесью 0,1% раствор муравьиной кислоты/метанол/ацетонитрил (45 : 5 : 50, v/v/v) при потоке 1,2 мл/мин. Длина волны детектирования – 254 нм, объем инъекции – 20 мкл. Предел количественного определения компонентов – 0,82 мкг/мл.

Данный способ наиболее близок к разработанному авторами по технической сущности и достигаемому результату. Недостатком способа является длительная пробоподготовка и использование дополнительного оборудования: концентратора азота и жидкостного хроматографа, насос которого рассчитан на работу при давлении в диапазоне 700–1000 бар.

Новым в предлагаемом способе являются:

- 1) особенности пробоподготовки, основанной на методе QuEChERS, обеспечивающей устранение значительного влияния белков плазмы на хроматографический анализ;
- 2) специфика хроматографических условий градиентного элюирования с использованием проприетарной колонки Tsunami C18 Pharm при скорости потока 1,2 мл/мин, объеме инъекции 80 мкл, длине волны детектирования 241 нм при общем времени анализа 18 мин.

Применение новых условий обеспечивает устранение мешающего влияния белков плазмы крови, что подтверждает возможность количественного определения АМИ методом ВЭЖХ-ультрафильтрации, без использо-

Star C18 column with 55mm×4mm×4μm geometry in isocratic mode with solution of 0.1% formic acid/methanol/acetonitrile (45:5:50, v/v/v) at a flow rate of 1.2 ml/min. The detection wavelength is 254 nm, and the injection volume is 20 μl. The limit of quantification for the components is 0.1 μg/ml.

This method is the most similar in technical essence and achievable results to the one developed by the authors. However, its disadvantages include a long sample preparation process and the need for additional equipment: a nitrogen concentrator and a liquid chromatograph, the pump of which should operate at pressures ranging from 700 to 1000 bar.

The novelty of the proposed method:

- 1) The sample preparation features based on the QuEChERS method, which ensures the significant reduction of plasma protein interference in chromatographic analysis;
- 2) The specific chromatographic conditions of gradient elution using a proprietary Tsunami C18 Pharm column at a flow rate of 1.2 ml/min, with an injection volume of 80 μl, a detection wavelength of 241 nm in a total analysis time of 18 minutes.

The application of these new conditions eliminates the interfering effects of blood plasma proteins, confirming the feasibility of quantitative determining of AMI using high-performance liquid chromatography-ultrafiltration, without utilizing a mass spectrometric detector. The absence of analogous method in routine clinical practice, coupled with the relatively high speed of analysis implementation, would allow us to consider clinical research to evaluate AMI concentrations in the treatment of arrhythmias, with subsequent integration into healthcare practice. This would create opportunities for studying the patterns of AMI effects in patients with arrhythmias, as well as for forming a controlled and personalized approach to the treatment of patients with arrhythmic profiles.

Conclusions

The new HPLC procedure, based on ultraviolet-detection of analytes, has been developed for quantitative identification of AMI and DEA in human blood plasma. The procedure shows suitability by the parameters of specificity, linearity, accuracy and precision, and was validated as per OFS.1.1.0012.15 "Validation of Analytical Methods". Although, the developed procedure is characterized by high sensitivity to changes in the molarity of mobile phase, it can be employed in routine pharmacological control of AMI and DEA in blood plasma of treated patients.

вания масс-спектрометрического детектора. Отсутствие аналога предлагаемого способа в рутинной клинической практике при сравнительно высокой скорости реализации анализа позволит рассматривать вопрос о проведении клинического исследования оценки концентрации АМИ в терапии нарушений ритма сердца с последующим внедрением его в деятельность учреждений здравоохранения. Это создаст перспективы изучения закономерностей развития эффектов АМИ у пациентов с нарушениями ритма сердца, а также формирования контролируемого и персонализированного подхода к терапии пациентов аритмологического профиля.

Заключение

Авторами разработана ВЭЖХ-методика для количественного определения АМИ и ДЭА в плазме крови человека, которая показала пригодность по параметрам специфичности, линейности, точности и прецизионности и прошла валидацию в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методов». Несмотря на то, что разработанная методика характеризуется высокой чувствительностью к изменениям pH подвижной фазы, она может быть использована для рутинного определения концентрации АМИ и ДЭА в плазме крови получающего лечение пациента.

Литература / References

1. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025–2034. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.19.2025>
2. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Гасимова Н.З., Гиляров М.Ю. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2):55–63. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-55-63>
3. Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):20–28. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28>
4. Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28>
5. O'Bryan L.J., Redfern O.C., Bedford J., Petrinic T., Young J.D., Watkinson P.J. Managing new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a systematic narrative review. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034774. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034774>
6. Holt D.W., Tucker G.T., Jackson P.R. Storey G.C. Amiodarone pharmacokinetics. *Am. Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):840–847. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90006-6)
7. Adams P.C., Holt D.W., Storey G.C., Morley A.R., Callaghan J., Campbell R.W. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation*. 1985;72(5):1064–1075. <https://doi.org/10.1161/01.cir.72.5.1064>
8. Nattel S., Talajic M., Fermini B., Roy D. Amiodarone: Pharmacology, clinical actions, and relationships between them. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1992;3(3):266–280. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1992.tb00972.x>
9. Connolly S.J. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone trials meta-analysis investigators. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9089):1417–1424. PMID: 9371164
10. Shenthar J., Rachaiah J.M., Pillai V., Chakali S.S., Balasubramanian V.,

- Chollenhalli Nanjappa M. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J.* 2017;69(6):707–713. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.024>
11. Hohnloser S.H., Klöngenheben T., Singh B.N. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann. Intern. Med.* 1994;121(7):529–535. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009>
12. Pérez-Ruiz T., Martínez-Lozano C., García-Martínez M.D. Simultaneous determination of amiodarone and its metabolite desethylamiodarone by high-performance liquid chromatography with chemiluminescent detection. *Anal. Chim. Acta*. 2008;623(1):89–95. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.06.003>
13. Rodrigues M., Alves G., Ferreira A., Queiroz J., Falcão A. A rapid HPLC method for the simultaneous determination of amiodarone and its major metabolite in rat plasma and tissues: a useful tool for pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. Sci.* 2013;51(4):361–370. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms149>
14. Tieleman R.G., Gosselink A.T., Crijns H.J., van Gelder I.C., van den Berg M.P., de Kam P.J. et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am. J. Cardiol.* 1997;79(1):53–57. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00675-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00675-3)
15. Mostow N.D., Vrobel T.R., Noon D., Rakita L. Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Circulation*. 1986;73(6):1231–1238. <https://doi.org/10.1161/01.cir.73.6.1231>
16. Rotmensch H.H., Swanson B.N., Greenspan A.J., Shoshani D., Greenspan A.M. Amiodarone: individualizing dosage with serum concentrations. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1983;6(6):1327–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1983.tb04475.x>
17. Haffajee C.I., Love J.C., Canada A.T., Lesko L.J., Asdourian G., Alpert J.S. et al. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation*. 1983;67(6):1347–1355. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.6.1347>
18. Debbas N.M., du Cailar C., Bexton R.S., Demaille J.G., Camm A.J., Puech P. The QT interval: a predictor of the plasma and myocardial concentrations of amiodarone. *Br. Heart J.* 1984;51(3):316–320. <https://doi.org/10.1136/hrt.51.3.316>

Информация о вкладе авторов

Ситкова Е.С. написала первую версию рукописи статьи; Попов С.В., Баталов Р.Е. предложили концепцию исследования и разработали его протокол; Кургачев Д.А., Горн Е.А., Казанцева К.И. реализовали разработку и валидацию методики ВЭЖХ; Ситкова Е.С., Драгунова М.А., Московских Т.В. произвели набор материала, пробоподготовку образцов; Криволапов С.Н. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи и перевел текст на английский язык.

Information on author contributions

Sitkova E.S. wrote the first draft of the manuscript; Popov S.V. and Batalov R.E. designed the study and developed its protocol; Kurgachev D.A., Gorn E.A., and Kazantseva K.I. developed and validated the HPLC method; Sitkova E.S., Dragunova M.A., and Moskovskikh T.V. collected the samples and performed sample preparation; Krivolapov S.N. refined the initial manuscript and translated the text into English.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: chekruzhova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0988-3642>.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: romancer@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Кургачев Дмитрий Андреевич, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, заместитель заведующего лабораторией физико-химических методов анализа, НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: Kurgachev.tsu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2471-7287>.

Горн Екатерина Андреевна, инженер-исследователь, лаборатория исследования и применения сверхкритических флюидных технологий в агропищевых биотехнологиях (ЛИПСФТАБ), НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: kataask12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1322-3698>.

Казанцева Ксения Игоревна, м.н.с., лаборатория исследования и применения сверхкритических флюидных технологий в агропищевых биотехнологиях (ЛИПСФТАБ), НИ ТГУ, Томск, Россия, e-mail: xenia.caz@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5306-6172>.

Драгунова Марина Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kirsay@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7264-9904>.

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: cardiorhythm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Московских Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: moskovskih_tanya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8689-8493>.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: svp@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Information about the authors

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of High-Technology Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: chekruzhova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0988-3642>.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of High-Technology Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: romancer@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Dmitrii A. Kurgachev, Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Deputy Head of the Laboratory of physical-chemical analytical methods, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: Kurgachev.tsu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2471-7287>.

Ekaterina A. Gorn, Research Engineer, Laboratory of Supercritical Fluid Research and Application in Agrobiotechnology, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: kataask12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1322-3698>.

Kseniya I. Kazantseva, Laboratory Assistant, Laboratory of Supercritical Fluid Research and Application in Agrobiotechnology, NR TSU, Tomsk, Russia, e-mail: xenia.caz@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5306-6172>.

Marina A. Dragunova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of High-Technology Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: kirsay@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7264-9904>.

Sergei N. Krivolapov, Interventional Electrophysiologist, Department of Surgical Arrhythmology and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: cardiorhythm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Tatyana V. Moskovskikh, Junior Research Scientist, Laboratory of High-Technology Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: moskovskih_tanya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8689-8493>.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, Russia, e-mail: svp@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Received 23.06.2025;
review received 08.08.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

Поступила 23.06.2025;
рецензия получена 08.08.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-184-192>
УДК 615.273:616-005.4:543.544.5

Модификация метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения концентрации ривароксабана в крови

Драгунова М.А.¹, Моисеева Е.С.², Золотухина Н.Ю.², Ситкова Е.С.¹,
Хлынин М.С.¹, Гуренкова А.А.², Гусакова А.М.¹, Баталов Р.Е.¹

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 Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ), 634034, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Введение. Достижение терапевтических концентраций прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и, соответственно, персонализация антикоагулянтной терапии в определенных группах пациентов становятся все более актуальными. Для оптимизации лекарственного мониторинга в рутинной клинической практике необходима разработка и апробация чувствительных и селективных методик, с помощью которых возможно количественное определение в крови содержания ПОАК, в том числе ривароксабана.

Цель исследования: модифицировать метод определения концентрации ривароксабана в крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также провести апробацию подобранных условий для определения концентрации препарата в цельной венозной крови пациентов.

Материал и методы. Для первого этапа работ образцами для исследования являлись пробы крови ($n = 20$) здоровых добровольцев ($n = 5$), не принимающих лекарственные препараты. Забор крови из периферической вены осуществляли с использованием вакуумной системы в объеме 6 мл. Пробирки для забора крови использовали с четырьмя разными наполнениями. Перед подготовкой образцы делили на 6 частей и в каждую делали добавку раствора ривароксабана различной концентрации, приготовленного из чистого вещества Rivaroxaban (Индия). Далее проводили жидкостную экстракцию ривароксабана ацетонитрилом из пробы цельной венозной крови с параллельным устранением мешающего влияния белков путем их осаждения хлористым никелем. Разделение компонентов пробы осуществляли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на жидкостном хроматографе (1260 Infinity II LC). Аналитический сигнал на диодно-матричном детекторе (1260 DAD WR, Agilent Technologies) фиксировали при двух длинах волн – 254 и 280 нм. Для второго этапа работ образцами для исследования являлись пробы цельной венозной крови пациентов ($n = 54$), принимающих ривароксабан (Bayer, Германия). Забор крови производится утром, натощак, через 12 ч после приема последней дозы препарата (20 мг/сут).

Результаты. Авторами были исследованы и установлены факторы, влияющие на уменьшение предела обнаружения ривароксабана в крови при определении его методом ВЭЖХ с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies, Германия). Для оценки степени извлечения ривароксабана и выбора рабочей длины волны были построены градуировочные зависимости антикоагулянта в исходных растворах ацетонитрила и графики изменения площадей пика ривароксабана от его содержания в крови: при длине волны 254 нм ($r^2 = 0,98$) и 280 нм ($r^2 = 0,99$). Функция зависимости при длине волны 254 нм имеет больший угловой коэффициент, что позволяет снизить предел обнаружения определяемого вещества. Содержание диоксида кремния в пробирке не оказывает значимого влияния на аналитический сигнал ривароксабана (минимальное значение пределов обнаружения – 0,25 мкг/мл, минимальное значение пределов определения – 0,77 мкг/мл), а также не вносит дополнительной погрешности в точность метода. Медиана концентрации ривароксабана составила 0,32 мкг/мл (0,26; 0,49) через 12 ч от приема препарата.

Заключение. Применение модифицированного метода ВЭЖХ с выбором длины волн 254 нм для детектирования аналитического сигнала позволяет снизить предел обнаружения определяемого вещества и увеличить диапазон определяемых концентраций. Использование пробирок с диоксидом кремния можно рекомендовать для снижения влияния матричного эффекта на количественное определение ривароксабана в крови и увеличения точности метода.

Ключевые слова:	ривароксабан; антикоагулянтная терапия; высокоэффективная жидкостная хроматография, прямой оральный антикоагулянт.
Ресурсное обеспечение:	исследование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Физико-химические методы анализа» Национального исследовательского Томского политехнического университета.

© Драгунова М. А., Моисеева Е. С., Золотухина Н. Ю., Ситкова Е. С., Хлынин М. С., Гуренкова А. А., Гусакова А. М., Баталов Р. Е., 2025

Финансирование:	источник финансирования отсутствует.
Для цитирования:	Драгунова М.А., Моисеева Е.С., Золотухина Н.Ю., Ситкова Е.С., Хлынин М.С., Гурenkova А.А., Гусакова А.М., Баталов Р.Е. Модификация метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения концентрации ривароксабана в крови. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-184-192

Modification of a high-performance liquid chromatography method for quantitative determination of rivaroxaban concentration in blood

Dragunova M.A.¹, Moiseeva E.S.², Zolotukhina N.Yu.², Sitkova Ye.S.¹, Khlynin M.S.¹, Gurenkova A.A.², Gusakova A.M.¹, Batalov R.E.¹

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 National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk Polytechnic University (TPU), 30, Lenin Ave., Tomsk, 634034, Russian Federation

Abstract

Introduction. Achieving therapeutic concentrations of direct oral anticoagulants (DOAC) and, accordingly, personalization of anticoagulant therapy in certain groups of patients are becoming increasingly important. To optimize drug monitoring in routine clinical practice, it is necessary to develop and test sensitive and selective methods that can quantitatively determine the content of DOAC in the blood, including rivaroxaban.

Aim: To modify the method for determining the concentration of rivaroxaban in the blood using high-performance liquid chromatography (HPLC), as well as testing the selected conditions for determining the concentration of the drug in the whole venous blood of patients.

Material and Methods. For the first stage of the work, the samples for the study were blood samples ($n = 20$) from healthy volunteers ($n = 5$) not taking medications. Blood was collected from a peripheral vein using a vacuum system in a volume of 6 ml. Blood collection tubes with four different fillings were used. Before preparation, the samples were divided into 6 parts and each was supplemented with a solution of rivaroxaban of different concentrations, prepared from the pure substance Rivaroxaban (India). Next, liquid extraction of rivaroxaban with acetonitrile from a sample of whole venous blood was carried out with parallel elimination of the interfering effect of proteins by precipitation with nickel chloride. The separation of the sample components was performed by reversed-phase high-performance liquid chromatography on a liquid chromatograph (1260 Infinity II LC). The analytical signal on a diode-array detector (1260 DAD WR, Agilent Technologies) was recorded at two wavelengths of 254 nm and 280 nm. For the second stage of the work, the samples for the study were whole venous blood samples from patients taking rivaroxaban ($n = 54$). Blood is collected in the morning, on an empty stomach, 12 hours after taking the last dose of the drug.

Results. The authors investigated and established the factors influencing the decrease in the detection limit of rivaroxaban (Bayer, Germany) in the blood when determining it by HPLC using an Agilent 1260 liquid chromatograph with a diode array detector (Agilent Technologies, Germany). To assess the degree of rivaroxaban extraction and select the working wavelength, calibration dependences of the anticoagulant in the initial acetonitrile solutions and graphs of changes in the peak areas of rivaroxaban from its content in the blood were constructed: at a wavelength of 254 nm ($r^2 = 0.98$) and 280 nm ($r^2 = 0.99$). The dependence function at a wavelength of 254 nm has a larger slope, which makes it possible to reduce the detection limit of the substance being determined. The silicon dioxide content in the tube does not significantly affect the analytical signal of rivaroxaban (minimum detection limits 0.25 µg/ml, minimum determination limits 0.77 µg/ml), and does not introduce additional error into the accuracy of the method. The median concentration of rivaroxaban was 0.32 µg/ml (0.26; 0.49) 12 hours after taking the drug.

Conclusion. The use of a modified HPLC method with a wavelength of 254 nm selected for detecting the analytical signal makes it possible to reduce the detection limit of the substance being determined and increase the range of concentrations being determined. And the use of tubes with silicon dioxide can be recommended for decreasing the influence of the matrix effect on the quantitative determination of rivaroxaban in blood and increasing the accuracy of the method.

Keywords:	rivaroxaban; anticoagulant therapy; high-performance liquid chromatography; direct oral anticoagulant.
Resource support:	the study was conducted using the equipment of the Core Facility "Physicochemical methods of analysis" of the National Research Tomsk Polytechnic University.

Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Dragunova M.A., Moiseeva E.S., Zolotukhina N.Yu., Sitkova Ye.S., Khlynin M.S., Gurenkova A.A., Gusakova A.M., Batalov R.E. Modification of a high-performance liquid chromatography method for quantitative determination of rivaroxaban concentration in blood. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-184-192

Введение

Доказано, что фибрилляция предсердий (ФП) способствует внутрипредсердному стазу крови, что в свою очередь создает условия для образования тромбов и последующей эмболии [1, 2]. Хорошо известно, что тромбоз левого предсердия при ФП может привести к возникновению целого ряда тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в том числе острого нарушения кровообращения [3] и эмболического инфаркта миокарда [2]. Недавние исследования продемонстрировали, что тромбообразование может происходить и в правом предсердии у пациентов с ФП, тем самым способствуя развитию тромбоэмболии легочной артерии [4, 5].

Данные международных регистров: The Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation, The Global Anticoagulant Registry in the FIELD Atrial Fibrillation, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II, Европейского регистра кардиоверсии свидетельствуют о том, число больных ФП, которым назначают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), с каждым годом неуклонно увеличивается [6, 7].

По результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований доказано, что антикоагулянтная терапия снижает риск ишемического инсульта и других эмболических событий примерно на две трети независимо от базового риска [7, 8]. Тем не менее, даже современная адекватная антикоагулянтная терапия не всегда гарантирует отсутствие тромбоза полостей сердца. Частота инсультов и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и, согласно данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, составляет 1,11–2,4% в год [4, 9]. Кроме того, по меньшей мере 2% пациентов с ФП на антикоагулянтной терапии переносят серьезные кровотечения в течение года [7, 8]. К числу сложностей, связанных с приемом ПОАК, в частности ривароксана, можно отнести отсутствие в клинической практике антидотов, применение которых становится необходимым в случае массивного кровотечения. В связи с этим актуальным остается вопрос соблюдения баланса между эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии, а это достигается при оптимальной концентрации препарата в крови.

Достижение терапевтических концентраций ПОАК и, соответственно, персонализация антикоагулянтной терапии в определенных группах пациентов (с избыточной или недостаточной массой тела, почечной или печеночной недостаточностью и т. д.) становятся все более актуальными. В связи с этим для оптимизации лекарственного мониторинга в рутинной клинической практике необходима разработка и апробация чувствительных и селективных методик, с помощью которых возможно количественное определение в крови содержания ПОАК, в том числе ривароксана.

Фармакологическое действие ривароксана

Одним из представителей ПОАК является ривароксан, его молекулярная масса составляет 435,89 г/моль, а молекулярная формула $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ [10] (рис. 1).

Ривароксан быстро и конкурентоспособно связывает фактор Ха через S1 и S4 зоны, таким образом прерывая генерацию тромбина [10, 11]; при этом данный процесс является обратимым и высокоселективным. Кроме того, этот прямой ингибитор фактора Ха снижает прокоагулянтную способность активированных моноцитов и макрофагов, оказывает противовоспалительное действие, блокируя секрецию воспалительных хемокинов [11]. Указанный эффект обусловлен ингибированием генерации тромбина [11]. Ривароксан имеет широкое терапевтическое окно, минимальное взаимодействие с пищей и очень ограниченное взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Особенности его фармакокинетики являются высокая биодоступность (до 80%) и быстрая абсорбция, максимальная концентрация достигается через 1,5–4 ч после приема, при этом около 90% ривароксана связывается с белками плазмы [12, 13].

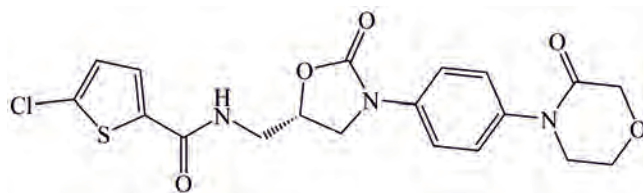


Рис. 1. Химическая структура молекулы ривароксана
Fig. 1. Chemical structure of the rivaroxaban molecule

Согласно анализу литературы, основными методами определения ривароксана в исходных субстанциях, фармацевтических лекарственных формах и биологическом материале являются: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ВЭЖХ в сочетании с tandemной масс-спектрометрией, высокоэффективная тонкослойная хроматография с денситометрическим [14–16] и спектрофотометрическим определением, методы ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии, обращенно-фазовая ВЭЖХ для определения ривароксана в плазме крови [14, 15]. Однако каждый метод имеет свои недостатки, и «золотого стандарта» количественного определения ривароксана в крови не существует. Описанные методики позволяют определять ривароксан в плазме крови в диапазоне от 0,001 до 1 мкг/см³. Однако для достижения подобных уровней определения требуются либо длительная и сложная подготовка пробы, либо дорогостоящее оборудование.

Цель исследования: модифицировать метод определения концентрации ривароксана в крови с использованием ВЭЖХ, а также провести апробацию подобранных условий для определения концентрации препарата в цельной венозной крови пациентов.

Материал и методы

Для первого этапа работ образцами для исследования являлись пробы крови здоровых добровольцев ($n = 5$), не принимающих какие-либо лекарственные препараты, в том числе ривароксабан. Пробы цельной венозной крови здоровых добровольцев ($n = 20$) применяли для модификации методики и определения концентрации ривароксабана по методу внутреннего стандарта («введено-найдено»).

Забор крови из периферической вены осуществляли с помощью вакуумной системы в объеме 6 мл. Пробирки для забора крови использовали с четырьмя разными наполнениями: 1) забуференный раствор цитрата натрия (концентрация цитрата натрия составляла от 3,2 (0,109 моль/л) до 3,8% (0,129 моль/л)); 2) соли гепарина, концентрация гепарина – 18 МЕ/мл крови; 3) этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и аprotинин, концентрация аprotинина – 50 KIU (международных единиц активности) на 1 мл крови; 4) диоксид кремния в виде напыления на внутренней стенке пробирки. Для каждого образца использовали не менее двух пробирок для одного пациента.

Перед подготовкой отобранные в пробирки с различным наполнением образцы делили на 6 частей объемом по 1,0 мл, в каждую делали добавку раствора ривароксабана, приготовленного из чистого вещества Rivaroxaban с исходной концентрацией 10,0 мкг/мл и 1,0 мкг/мл (95,0 %, Clearsynth, Индия, номер партии CS-WS-AAA-1439-13-8, годен до 08.2027), растворенного в ацетонитриле (99,9%, осч, Криохром, Россия). Содержание ривароксабана в образцах крови составляло 0,25; 1,0; 2,0; 5,0; 10; 15 мкг/мл.

Далее проводили жидкостную экстракцию ривароксабана ацетонитрилом из пробы цельной венозной крови с параллельным устранением мешающего влияния белков путем их осаждения хлористым никелем (по ГОСТ 4038-79). Для этого к 300 мкл исследуемой пробы добавляли 700 мкл ацетонитрила и перемешивали. Далее пробу центрифугировали 15 мин со скоростью 14 000 об/мин. После этого отбирали 500 мкл супернатанта в пробирки типа Эппендорф, предварительно фильтруя через мембранные нейлонные фильтры с размером пор мембраны 0,22 мкм. Для увеличения степени извлечения ривароксабана из осажженных белков к осадку добавляли еще 500 мкл ацетонитрила и с помощью ультразвуковой бани при температуре 35 °С экстрагировали в течение 40 мин. Далее повторяли процедуру фильтрации и объединяли отфильтрованные растворы. После этого пробу объемом 20 мкл вводили в хроматограф. Каждый подготовленный образец анализировали не менее 5 раз в условиях повторяемости.

Разделение ривароксабана осуществляли на колонке длиной 100 мм и с внутренним диаметром 4,6 мм заполненной силикагелем C18 с размером частиц 3,5 мкм (Zorbax Eclipse Plus C18), с универсальной предколонкой длиной 12,5 мм и с внутренним диаметром 4,6 мм заполненной силикагелем C18 с размером частиц 5 мкм (Zorbax Eclipse XDB-C18) в условиях термостатирования при температуре Zorbax Eclipse Plus C18, 4,6 × 100 мм, 3,5 мкм с универсальной предколонкой (Agilent Technologies, Германия). Температура термостата колонок составляла 40 °С. Хроматографирование осуществляли в режиме градиентного элюирования. Соотношение элюентов А : В составляло от 15 : 85 до 100 : 0 (%) за 35 мин. В качестве элюента А использовали ацетонитрил (градиентный

для ВЭЖХ, особой чистоты, Химмед, Россия), элюента Б – 0,1% водный раствор муравьиной кислоты (чистый для анализа, ЭКОС-1, Россия) в деионизованной воде (18,2 Мом × см).

Аналитический сигнал на диодно-матричном детекторе (1260 DAD WR, Agilent Technologies) фиксировали при длинах волн 254 и 280 нм. Идентификацию ривароксабана проводили по времени удерживания. Время удерживания аналитического сигнала ривароксабана составило 5,38 мин.

Для оценки степени извлечения ривароксабана и выбора рабочей длины волны были построены градуировочные зависимости антикоагулянта в исходных растворах ацетонитрила и графики изменения площадей пика ривароксабана от его содержания в крови.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 13 (StatSoft). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$, категориальные показатели описывали абсолютными значениями и относительными частотами встречаемости, n (%). Концентрация ривароксабана во II фазе эксперимента представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом ($Q1$; $Q3$). При валидации методики для оценки линейности, то есть определения способности в пределах заданного диапазона получать результаты, прямо пропорциональные концентрации анализируемого вещества в образце, использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Получены уравнения линейной регрессии, рассчитаны коэффициенты детерминации (r^2). Показатели качества методики (значение смещения Θ в %) определены с помощью критерия Стьюдента.

Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Для второго этапа работ образцами для исследования являлись пробы цельной венозной крови пациентов ($n = 54$), принимающих ривароксабан. Этот этап исследования проводили для апробации методики в реальной клинической практике и сравнения определенных концентраций препарата с данными официальных исследований фармакокинетики ривароксабана (Bayer, Германия).

Критерии включения участников: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациентов > 18 лет, наличие документированной ФП неклапанного генеза, стабильная антикоагулянтная терапия ривароксабаном не менее 4 нед.

Критерии исключения участников: противопоказания к применению ривароксабана, неспособность пациентов по психоневрологическим состояниям, постоянная терапия аспирином в дозе > 100 мг/сут, прием мощных системных ингибиторов цитохрома P450 (CYP) 3A4 и гликопротеина P (P-gr), лечение любыми другими антикоагулянтами.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Дозировка ривароксабана у всех пациентов составляла 20 мг 1 раз в день. Подготовку проб осуществляли описанным способом. Определение концентрации ривароксабана проводили по представленной выше методике с исключением мешающих факторов.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель	Значение
Общее количество пациентов	54
Возраст, лет	65,7 ± 12,5
Половое соотношение, n (%): мужчины	36 (66)
женщины	18 (33)
Длительность ФП, лет	9,23 ± 1,12
Форма ФП, n (%): пароксизмальная форма	9 (17)
персистирующая форма	27 (50)
длительно персистирующая форма	18 (33)
ГБ, n (%)	35 (65)
ИБС, n (%)	40 (74)
Функциональный класс ХСН (NYHA), n (%)	
I	15 (28)
II	32 (60)
III	7 (12)
Скорость клубочковой фильтрации, по Кокрофту-Голту, мл/мин	89,5 ± 10,1

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий.

Результаты

По результатам исследований концентраций, проведенных на исходных растворах ривароксабана в растворе ацетонитрила, выбрана рабочая длина волны детектирования.

График зависимости площади аналитического сигнала от концентрации ривароксабана в растворе ацетонитрила при разных длинах волн приведен на рисунке 2.

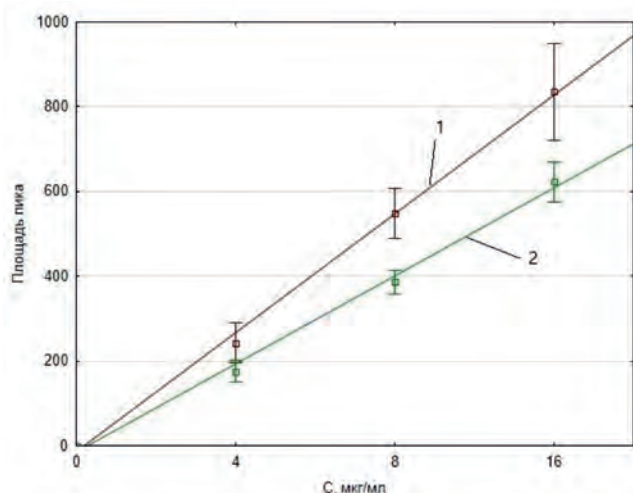


Рис. 2. Линейная регрессионная зависимость площади аналитического сигнала от концентрации ривароксабана в пробе крови при детектировании на разных длинах волн методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором; 1 – при длине волны 254 нм ($r^2 = 0,98$); 2 – при длине волны 280 нм ($r^2 = 0,99$)

Fig. 2. Linear regression dependence of the area of the analytical signal on the concentration of rivaroxaban when detected at different wavelengths by HPLC with a diode array detector; 1 – at a wavelength of 254 nm

($r^2 = 0.98$); 2 – at a wavelength of 280 nm ($r^2 = 0.99$)

Из графика видно, что регрессионная прямая при длине волны 254 нм имеет больший угловой коэффициент, что позволяет снизить предел обнаружения определяемого вещества. Длина волны 254 нм использовалась для оценки влияния степени наполнения вакуумных пробирок для отбора проб периферической венозной крови при определении ривароксабана. Для установления ниж-

ней границы определяемой концентрации были получены зависимости площади аналитического сигнала от содержания ривароксабана в подготовленных пробах крови с введенными его добавками.

На рисунке 3 приведены графики линейной регрессионной зависимости аналитического сигнала ривароксабана от его концентрации при длине волны 254 нм в подготовленной пробе крови при наличии мешающих влияний наполнителей вакуумных пробирок.

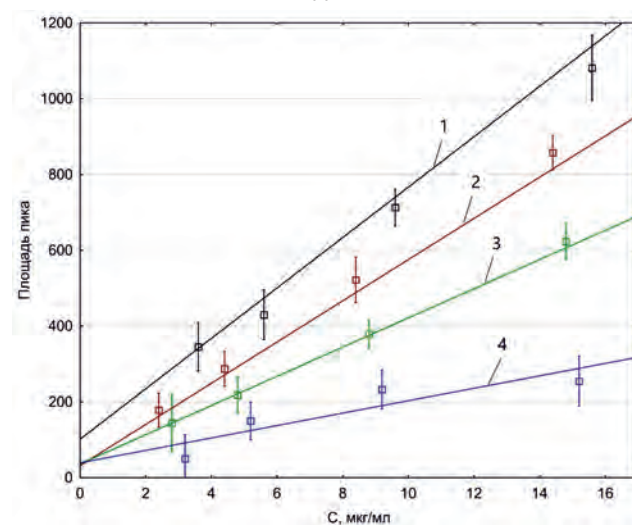


Рис. 3. Линейная регрессионная зависимость площади аналитического сигнала от концентрации ривароксабана в пробе крови, отобранной в вакуумные пробирки различного наполнения (1 – SiO_2 , 2 – цитрат натрия, 3 – этилендиаминтетрауксусная кислота, 4 – гепарин)

Fig. 3. Linear regression dependence of the analytical signal area on the concentration of rivaroxaban in a blood sample collected in vacuum tubes of various fillings (1 – SiO_2 , 2 – sodium citrate, 3 – ethylenediaminetetraacetic acid, 4 – heparin)

Как следует из полученных зависимостей, максимальный тангенс угла наклона с наибольшей чувствительностью аналитического сигнала получен в пробе крови, отобранной в вакуумные пробирки с наполнением SiO_2 , а минимальный тангенс угла наклона с наименьшей чувствительностью аналитического сигнала – в пробе крови, отобранной в вакуумные пробирки с наполнением соли

Таблица 2. Коэффициент детерминации для линейных регрессионных зависимостей с различными мешающими влияниями**Table 2.** Coefficient of determination for linear regression dependencies with various interfering influences

Состав наполнения пробирки	Уравнение регрессии	r^2	Значение F-критерия Фишера*	p
Цитрат натрия	$y = 31,95 + 54,38 \cdot x$	0,98	727,11	5,12E-12
Соли гепарина	$y = 39,28 + 16,39 \cdot x$	0,68	26,10	0,00026
КЗ ЭДТА и аprotинин	$y = 36,49 + 38,52 \cdot x$	0,98	715	4,56E-12
Диоксид кремния	$y = 101,63 + 66,50 \cdot x$	0,98	527,30	2,76E-11

Примечание: * – пороговое значение F-критерия = 6,61 для $p\text{-value} = 0,05$.

гепарина. Таким образом, предел детектирования при отборе крови в вакуумную пробирку с наполнением SiO_2 позволит проводить измерения в более широком диапазоне концентраций с наименьшим пределом детектирования. Рассчитан коэффициент детерминации r^2 , оценивающий выбранную модели эксперимента (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют высокое влияние состава пробоотборных пробирок на площадь аналитического сигнала ривароксабана, получаемого в предложенных условиях.

Исходя из полученных данных, из градуировочных зависимостей были оценены значения предела обнаружения (LOD) и значения предела определения (LOQ) ривароксабана в крови (табл. 3). Как следует из указанных значений, изменение состава наполнения вакуумных пробирок увеличивает нижние границы определяемых концентраций.

Используя метод «введено-найденно» (метод «стандартных добавок»), была оценена правильность выбранных условий хроматографирования и подготовки пробы. Результаты анализа пробы с добавкой при влиянии наполнения пробирок и оценка значимости смещения приведены в таблице 4. Установлено, что измерение концентрации ривароксабана в крови при отборе образца в пробирку, наполненную диоксидом кремния, не имеет значимой систематической ошибки ($t_{\text{расч}} = 1,45 < t_{\text{табл}} = 2,57$), что означает высокую точность измерения.

Из результатов анализа следует, что содержание диоксида кремния не оказывает значимого влияния на аналитический сигнал ривароксабана (см. рис. 3). В то же время соли гепарина наиболее существенно влияют на получаемый аналитический сигнал (что видно из градуировочной зависимости, см. рис. 3), увеличивая минималь-

но определяемую концентрацию (минимальное значение пределов обнаружения – 0,65 мкг/мл, минимальное значение пределов определения – 1,97 мкг/мл), что не подходит для фармакокинетических исследований.

Обсуждение

Вопрос адекватной антитромботической терапии при ФП в настоящее время, на первый взгляд, решен. ПОАК являются предпочтительным вариантом в сравнении с антагонистами витамина К для профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП [1]. Данные препараты имеют обширную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности, не требуют рутинного лабораторного контроля. Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с ФП, подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии и принимающих ПОАК, распространенность тромбоза ушка левого предсердия значительно варьирует и составляет в среднем 2,5–3% [5, 6, 8]. Это может указывать на роль сохраняющегося риска тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных [9].

В настоящее время в случаях клинической необходимости основным методом количественного определения ривароксабана является тест анти-Ха активности плазмы, откалиброванный по ривароксабану. Известно, что уровень анти-Ха фактора и концентрация ривароксабана в плазме крови тесно коррелируют. Разработаны эталонные калибровочные кривые зависимости результатов теста анти-Ха активности плазмы и концентраций ривароксабана в достаточно широком диапазоне (например, 0,02–0,5 мкг/мл) [14]. Однако для рутинной клинической практики тест анти-Ха активности малодоступен из-за высокой стоимости реагентов, необходимых для анализа. К тому же данный метод не позволяет определять

Таблица 3. Значения пределов обнаружения и определения ривароксабана в крови в различных средах вакуумных пробирок**Table 3.** Limits of detection and determination of rivaroxaban in blood in various environments of vacuum tubes

Состав наполнения пробирки	LOQ, мкг/мл	LOD, мкг/мл
Цитрат натрия	0,59	1,78
Соли гепарина	0,65	1,97
КЗ ЭДТА и аprotинин	0,69	2,10
Диоксид кремния	0,25	0,77

Таблица 4. Проверка правильности выбранных условий хроматографирования и подготовки пробы и оценка значимости смещения**Table 4.** Assessment of the selected chromatographic conditions and sample preparation and evaluation of the significance of the bias

Состав наполнения пробирки	Концентрация добавки ривароксабана в пробе, мкг/мл	Найденное значение ривароксабана в пробе, мкг/мл	Стандартное отклонение SD полученных результатов измерения ривароксабана, мкг/мл	Значение смещения Θ , %
Цитрат натрия	$0,25 \pm 0,03^*$	0,21	0,02	16
Соли гепарина	$0,25 \pm 0,03^*$	0,15	0,02	40
КЗ ЭДТА и аprotинин	$0,25 \pm 0,03^*$	0,19	0,03	24
Диоксид кремния	$0,25 \pm 0,03^*$	0,23	0,03	8

Примечание: * – погрешность приготовления раствора.

содержание ривароксабана в других биологических объектах, например, в моче. При этом известно, что данное вещество выводится через почки в неизменном виде в концентрации от 9 до 11 мг [13].

Функциональная оценка гемостатических реакций в ответ на антикоагулянтную терапию также таит в себе много сложностей. К сожалению, для этой цели мало-пригодны скрининговые тесты (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген). Известно, что не более 5% генерации тромбина отражается на результатах этих исследований, и они не могут быть в полной мере использованы для характеристики гиперкоагуляционного состояния [17].

Вышеописанные данные подтверждают необходимость разработки более универсальных и чувствительных методов определения концентрации ПОАК, в том числе ривароксабана. Использование данных методов обосновано в особых клинических ситуациях (в случаях возникновения геморрагических и тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, перед планируемыми хирургическими вмешательствами, при подозрении на передозировку препарата), когда для определения тактики лечения пациента требуется информация о концентрации принимаемого антикоагулянтного препарата в периферической крови в данный момент.

Проведенные нами исследования показали возможность определять ривароксабан в цельной крови без разделения ее на компоненты и тем самым минимизировать потери антикоагулянта за счет его адсорбции на клетках крови, которые могут быть удалены во время ее сепарирования. Также было продемонстрировано влияние на наполнения пробирки, используемой при заборе крови, и условий детектирования. Содержание диоксида кремния в пробирке не оказывает значимого влияния на аналитический сигнал ривароксабана, а также не вносит дополнительной погрешности в точность метода.

Для оценки степени извлечения ривароксабана и выбора рабочей длины волны были построены градуировочные зависимости антикоагулянта в исходных растворах ацетонитрила и графики изменения площадей пика ривароксабана от его содержания в крови: при длине волны 254 нм ($r^2 = 0,98$) и 280 нм ($r^2 = 0,99$).

Регистрация ривароксабана на разных длинах волн может указывать на наличие двух его оптических изомеров, что подтверждается другими источниками [18]. Функция зависимости при длине волны 254 нм имеет большой угловой коэффициент, что позволяет снизить предел обнаружения определяемого вещества.

В настоящее время разработанная методика определения концентрации ривароксабана проходит клиническую апробацию. В исследование включаются пациенты с диагнозом ФП, верифицированным на основании клинических рекомендаций (рекомендации Российского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП, одобренные МЗ РФ (2020)), а также пациенты, получающие в качестве антикоагулянтной терапии ксарелто (ривароксабан) 20 мг/сут не менее 4 нед. Забор крови производится утром, натощак, через 12 ч от приема последней дозы препарата. В исследование вошли 54 пациента, которым проведено определение концентрации ривароксабана с использованием описанной методики ВЭЖХ и с исключением мешающих факторов. Медиана концентрации ривароксабана составила 0,32 мкг/мл (0,26; 0,49) через

12 ч от приема препарата, что более соответствует минимальной концентрации ривароксабана в плазме крови при приеме в дозе 20 мг/сут (данные из исследований II фазы) [19, 20]. В представленном пилотном исследовании в дальнейшем мы предполагаем оценивать корреляции установленной концентрации ривароксабана в периферической крови с показателями коагуляционного гемостаза, а также с клиническими критериями эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Эти данные мы планируем представить в следующих публикациях.

Заключение

Применение модифицированного метода ВЭЖХ с выбором длины волны 254 нм для детектирования аналитического сигнала позволяет снизить предел обнаружения определяемого вещества и увеличить диапазон определяемых концентраций. Использование пробирок с диоксидом кремния можно рекомендовать для снижения влияния матричного эффекта на количественное определение ривароксабана в крови и увеличения точности метода. Безусловно, методика требует дальнейшей валидации для доказательства точности определения концентрации ривароксабана в периферической венозной крови.

В перспективе разработка чувствительного, точного, доступного метода определения концентрации ривароксабана имеет практическую значимость и может стать основой для создания оптимальных антитромботических стратегий профилактики ТЭО у пациентов с ФП, особенно при наличии коморбидной патологии.

Литература / References

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;10(139):e56e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
2. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke. *Circ. Res*. 2017;120(3):514–526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308407>
3. Сорокоумов В.А. Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3122. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3122>
4. Sorokoumov V.A. Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3122. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3122>
5. Михайлова З.Д., Черепанова В. В., Михайлова Ю. В. Тромбоэмболические осложнения на фоне анти тромботической терапии: взгляд кардиолога и гематолога. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018;1(16):65–73. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-00002>
6. Mikhailova Z.D., Cherepanova V.V., Mikhailova Yu.V. Thromboembolic complications on the back of antithrombotic therapy: cardiologist and hematologist view of the problem. *Cardiology: News. Opinions. Education*. 2018;1(16):65–73. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-00002>
7. Взаимосвязь приема ривароксабана и апиксабана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики. Пресс релиз. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4906. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4906>
8. Association of rivaroxaban and apixaban therapy with major ischemic or bleeding events in patients with atrial fibrillation. Retrospective cohort real-world evidence study. Press release. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4906. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4906>

6. Заиграев И.А., Явелов И.С., Драпкина О.М., Базаева Е.В. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной абляцией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3443. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3443>
Zaigraev I.A., Yavelov I.S., Drapkina O.M., Bazaeva E.V. Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3443. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3443>
7. Баранова Е.И., Ионин В.А., Кацап А.А., Колесник О.С., Лебедева Е.В. Безопасность лечения прямыми оральными антикоагулянтами больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):43–56. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56>
Baranova E.I., Ionin V.A., Katsap A.A., Kolesnik O.S., Lebedeva E.V. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and high risk of stroke (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):43–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56>
8. Эшматов О.Р., Баталов Р.Е., Драгунова М.А., Арчаков Е.А., Попов С.В. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3):21–27. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-21-27>
Eshmatov O.R., Batalov R.E., Dragunova M.A., Archakov E.A., Popov S.V. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in real clinical practice in patients with persistent atrial fibrillation after interventional treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-21-27>
9. Ситкова Е.С., Драгунова М.А., Огуркова О.Н., Сморгон А.В., Московских Т.В., Баталов Р.Е. и др. Спонтанная и стимулированная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромботическими осложнениями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):116–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-116-124>
Sitkova E.S., Dragunova M.A., Ogurkova O.N., Smorgon A.V., Moskovskikh T.V., Batalov R.E. et al. Spontaneous and stimulated platelet aggregation activity in patients with atrial fibrillation and thrombotic complications. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):116–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-116-124>
10. Jakowenko N., Nguyen S., Ruegger M., Dinh A., Salazar E., Donahue K.R. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thromb. Res.* 2020;196:276–282. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.002>
11. Ngo L.T., Yang S.Y., Shin S., Cao D.T., Van Nguyen H., Jung S. et al. Application of physiologically-based pharmacokinetic model approach to predict pharmacokinetics and drug-drug interaction of rivaroxaban: A case study of rivaroxaban and carbamazepine. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2022;11(11):1430–1442. <https://doi.org/10.1002/psp4.12844>
12. Samama M.M. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb. Res.* 2011;127(6):497–504. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.09.008>
13. Kubitz D., Becka M., Roth A., Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(10):2757–2765. <https://doi.org/10.1185/03007990802361499>
14. Mashru R., Koshti N. Development and validation of UV-Spectrophotometric and RP-HPLC method for simultaneous estimation of Metformin and Doxycycline in bulk and synthetic mixture. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(4-S):26–35. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i4-S.4964>
15. Shukla A.H., Shah P.J., Dedhiya P.P., Vyas B.A., Shah S.A. Development and validation of a HPTLC method for rivaroxaban in human plasma for a pharmacokinetic study. *Indian J. Pharm. Sci.* 2020;82(2):315–320. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.652>
16. Родина Т.А., Мельников Е.С., Аксенов А.А., Белков С.А., Соколов А.В., Прокофьев А.Б. и др. Разработка методики количественного определения ривароксабана в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(4):59–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-4-59-64>
Rodina T.A., Melnikov E.S., Aksekov A.A., Belkov S.A., Sokolov A.V., Prokofev A.B. et al. Development of hplc-ms/ms method for determination of rivaroxaban in human blood serum. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2018;52(4):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-4-59-64>
17. Вавилова Т.В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. *Кардиология*. 2019;59(11S):28–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.n951>
Vavilova T.V. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.n951>
18. dos Santos N.O., Wingert N.R., Steppe M. Quality by design approach for enantiomeric evaluation by RP-HPLC method of Rivaroxaban and its chiral impurity. *Microchemical Journal*. 2023;192:108911. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108911>
19. Samama M.M., Contant G., Spiro T.E., Perzborn E., Le Flem L., Guinet C. et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thrombosis J.* 2013;11(1):11. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-11>
20. Cini M., Legnani C., Padriani R., Cosmi B., Dellanoce C., De Rosa G. et al. DOAC plasma levels measured by chromogenic anti-Xa assays and HPLC-UV in apixaban- and rivaroxaban-treated patients from the START-Register. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020;42(2):214–222. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13159>

Информация о вкладе авторов

Драгунова М.А. – постановка задачи, разработка концепции исследования, набор материала, обсуждение результатов, написание текста статьи; Моисеева Е.С. – разработка методологии, проведение экспериментов, обработка полученных данных, обсуждение результатов, написание текста статьи; Золотухина Н.Ю. – разработка методологии, исследований проведение экспериментов, обработка полученных данных; Ситкова Е.С. – постановка задачи, разработка концепции исследования, набор материала; Хлынин М.С. – постановка задачи, разработка концепции исследования, обсуждение результатов; Гуренкова А.А. – разработка методологии, проведение экспериментов, обработка полученных данных; Гусакова А.М. – разработка методологии, проведение экспериментов, обработка полученных данных, набор материала; Баталов Р.Е. – постановка задачи, разработка концепции исследования, обсуждение результатов, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Dragunova M.A. – study concept, objective setting, data collection, interpretation of results and manuscript preparation; Moiseeva E.S. – methodology development, performing experiments, data processing, interpretation of results and manuscript preparation; Zolotukhina N.Y. – methodology development, performing experiments, data processing; Sitkova E.S. – objective setting, study concept, data collection; Khlynin M.S. – objective setting, study concept, interpretation of results; Gurenkova A.A. – methodology development, performing experiments, data processing; Gusakova A.M. – methodology development, performing experiments, data processing, data collection; Batalov R.E. – objective setting, study concept, interpretation of results and manuscript preparation.

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

Сведения об авторах

Драгунова Марина Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kirsay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7264-9904>.

Моисеева Евгения Сергеевна, канд. хим. наук, начальник Центра коллективного пользования «Физико-химические методы анализа», НИ ТПУ, Томск, Россия, e-mail: moiseevaes@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3891-2286>.

Золотухина Наталья Юрьевна, инженер, Центр коллективного пользования «Физико-химические методы анализа», НИ ТПУ, Томск, Россия, e-mail: zolotykhina@tpu.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5280-0263>.

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ses@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0988-3642>.

Хлынин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mskhlynin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9885-5204>.

Гурenkova Анастасия Александровна, инженер, Центр коллективного пользования «Физико-химические методы анализа», НИ ТПУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: romancer@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Поступила 31.01.2025;
рецензия получена 30.09.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Information about the authors

Marina A. Dragunova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: kirsay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7264-9904>.

Evgenia S. Moiseeva, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Center for Collective Use "Physicochemical Methods of Analysis", National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia, e-mail: moiseevaes@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3891-2286>.

Natalia Y. Zolotukhina, Engineer, Center for Collective Use "Physicochemical Methods of Analysis", National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia, e-mail: zolotykhina@tpu.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5280-0263>.

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ses@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0988-3642>.

Mikhail S. Khlynin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mskhlynin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9885-5204>.

Anastasia A. Gurenkova, Engineer, Center for Collective Use "Physicochemical Methods of Analysis", National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: romancer@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Received 31.01.2025;
review received 30.09.2025;
accepted for publication 01.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200>
УДК 616-099-092.9:577.121.7

Метаболические и функциональные нарушения у крыс при кадмиевой интоксикации и их патогенетическая коррекция

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Гармаш О.Ю.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), 363110, Российская Федерация, РСО-Алания, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1

Аннотация

Введение. Актуальность проведенного исследования обусловлена высокой распространенностью заболеваний, вызываемых воздействием вредных веществ, таких как кадмий, который представляет собой экологическую и профессиональную опасность. Моделирование интоксикационного синдрома у животных и разработка стратегий его коррекции позволяют выявить эффективные методы профилактики и терапии, что особенно важно для борьбы с токсическими воздействиями и предотвращения развития тяжелых патологий печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: изучение механизмов влияния кадмия сульфата на характер изменений метаболических и функциональных показателей крови и органов и их патогенетическая коррекция.

Материал и методы. Интоксикационный синдром был смоделирован на 65 крысах экспозицией сульфатом кадмия 1 мг/кг массы тела внутримышечно. После создания систематической ежедневной интоксикации длительностью 30 дней внутримышечно инъецировали L-аргинин (10 мг/кг массы тела животного) и внутривенно кудесан (10 мг/кг массы тела).

Результаты. Примененные лекарственные средства оказали тормозящее действие на активность оксидативного стресса, понизили уровень диальдегида малоната в крови, в корковом и мозговом слоях ренальной ткани по сравнению с результатами, свидетельствующими об интоксикации кадмием. Выраженность липопероксидации была снижена и в паренхиме печени. Одновременно выявлена положительная динамика активности антиоксидантной системы (АОС) и повышение активности супероксиддисмутазы (СОД), а также суммарных метаболитов оксида азота (NOx). Использование корректирующих лекарственных средств (L-аргинина и кудесана) обеспечило более низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при возрастании уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Со стороны основных процессов мочеобразования показано повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), транспорта воды и натрия в канальцах почек вследствие более высокой активности Na, К-АТФ-азы в корковом, мозговом слоях почек. Снижение содержания малонового диальдегида (МДА) приводит к повышению концентрации NOx и активности Na, К-АТФ-азы ($r = -0,67$, $p < 0,05$; $r = -0,69$, $p < 0,05$). Понижение уровня активности органоспецифических ферментов в плазме крови свидетельствует об улучшении функции печени.

Закключение. Кадмиевая интоксикация характеризуется развитием оксидативного стресса, снижением содержания NOx как основного вазодилататора и повышением уровня атерогенных липопротеинов в плазме крови. Эти биохимические изменения вызвали нарушение микроциркуляторной гемодинамики и функциональной способности почечной и печеночной тканей. Корректирующая терапия введением лекарственных средств (L-аргинина и кудесана) при кадмиевой интоксикации обеспечила эффективное подавление окислительного стресса, позитивную динамику метаболизма ХС и NO. Совокупность этих метаболических показателей при интоксикационном синдроме сопровождалась повышением функциональной способности почек и печени, улучшением показателей основных процессов мочеобразования и снижением уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Такой подход к патогенетической коррекции открывает перспективы для его клинического применения в области токсикологии и профилактической медицины.

Ключевые слова:	перекисное окисление липидов; интоксикация кадмием; оксид азота; L-аргинин; кудесан; нарушение функции эндотелия сосудов; липидный спектр крови; крысы.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Соответствие этики:	принципам	исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, одобрено этическим комитетом Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук (протокол № 6 от 26.12.2018 г.).
Для цитирования:		Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Гармаш О.Ю. Фармакологическая коррекция метаболических и функциональных показателей крыс при интоксикационном синдроме. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):193–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200

Metabolic and functional disorders in rats with cadmium intoxication and their pathogenetic correction

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Garmash O.Yu.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, 1, Williams str., Mikhailovskoye village, RSO-Alania, 363110, Russian Federation

Abstract

Introduction. The relevance of the study is due to the high prevalence of diseases caused by exposure to harmful substances, such as cadmium, which is an environmental and professional hazard. Modeling the intoxication syndrome in animals and developing strategies for its correction allow us to identify effective methods of prevention and therapy, which is especially important for combating toxic effects and preventing the development of severe pathologies of the liver, kidneys and cardiovascular system.

Aim: To study influence of cadmium sulfate on the changes in metabolic and functional parameters of blood and organs and their pathogenetic correction.

Material and Methods. The intoxication syndrome was modeled on 65 rats, by exposure to cadmium sulfate in an amount of 1 mg/kg of body weight intramuscularly. After creating systematic daily intoxication lasting 30 days, L-arginine (10 mg/kg of animal body weight) was injected intramuscularly and kudesan (10 mg/kg) orally.

Results. The applied drugs had an inhibitory effect on the activity of oxidative stress, decreased the level of malonate dialdehyde in the blood and in the cortex and medulla of the renal tissue, compared with the results indicating cadmium intoxication. The severity of lipid peroxidation was also reduced in the liver parenchyma. At the same time, positive dynamics of the antioxidant system activity and an increase in the activity of SOD, as well as total metabolites of nitric oxide – NOx were revealed. The use of corrective drugs – L-arginine and kudesan provided a lower level of LDL-C with an increase in HDL-C. From the side of the main processes of urine formation, an increase in SCF, water and sodium transport in the renal tubules was shown due to a higher activity of Na, K-ATPase in the cortex and medulla of the kidneys. A negative correlation was found between the decrease in MDA content, the increase in NOx concentration and the activation of Na, K-ATPase ($r = -0.67, p < 0.05$; $r = -0.69, p < 0.05$). A decrease in the activity level of organ-specific enzymes in blood plasma indicates an improvement in liver function.

Conclusion. Cadmium intoxication is characterized by the development of oxidative stress, decreased NOx levels as a major vasodilator, and increased atherogenic lipoprotein levels in the blood plasma. These biochemical changes disrupt microcirculatory hemodynamics and the functional capacity of renal and hepatic tissue. Corrective therapy with the medicinal agents L-arginine and kudesan for cadmium intoxication effectively suppressed oxidative stress and improved cholesterol and nitric oxide metabolism. The combination of these metabolic parameters in the intoxication syndrome was accompanied by increased renal and hepatic function, improved parameters of key urine formation processes, and decreased levels of organ-specific enzymes in the blood plasma. This approach to pathogenetic correction opens up prospects for clinical application in toxicology and preventive medicine.

Keywords:	lipid peroxidation; cadmium intoxication; nitric oxide; L-arginine; kudesan; vascular endothelial dysfunction; blood lipid spectrum; rats.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was carried out in accordance with the principles of good laboratory practice and the European Convention for the Protection of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, and was approved by the Ethics Committee of the Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 6 from 12.26.2018).

For citation:

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Garmash O.Yu. Mechanisms of development of metabolic and functional disorders in intoxication syndrome in rats and their pathogenetic correction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):193–200. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200>

Введение

Изучение механизмов негативного влияния ксенобиотиков на биологические системы организма является актуальной медико-биологической проблемой [1]. Среди них особое место занимает кадмий и его соединения, поскольку их хроническое воздействие даже в низких концентрациях оказывает токсическое влияние на различные органы и системы [2, 3]. Следует отметить, что почки обладают высокой чувствительностью к токсическому действию кадмия [4]. Изучение механизмов токсического влияния кадмия на организм, в частности на почечную ткань, имеет решающее значение для разработки эффективной профилактики и лечения кадмий-индуцированных заболеваний. Одним из важнейших аспектов токсичности кадмия является его влияние на синтез гема гемоглобина (Hb) [5, 6], недостаточное образование которого приводит к снижению содержания кислорода в крови, развитию гемической гипоксии и формированию активных форм кислорода (АФК). Ионы кадмия повреждают митохондриальную мембрану, способствуют утечке электронов из дыхательной цепи и образованию супероксид-анион радикала. Одновременно происходит подавление активности ключевых антиоксидантных ферментов, что сопровождается снижением нейтрализации АФК. Активируются НАДФН-оксидаза (NOx) и ксантинооксидаза (ХО), способствующие образованию АФК. Активные радикалы взаимодействуют с различными функциональными группами аминокислот и белков, вызывая их окислительную модификацию. Вторичный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА) является высокореактивным соединением, вызывает внутримолекулярные и межмолекулярные сшивки белков в структурах клеточной мембраны. Эти изменения происходят и в эндотелии сосудов, включая превращение L-аргинина в асимметричный диметиларгинин (АДМА) – ингибитор экспрессии eNOS и продукции оксида азота (NO) [7].

Кадмий вмешивается и в функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает секрецию альдостерона. Изменения проницаемости, сопровождающиеся снижением реабсорбции глюкозы, аминокислот, соединений фосфора и бикарбонатов, происходят в канальцевом аппарате почек. Длительный период интоксикации характеризуется нарушением концентрирующей функции почек и снижением количества мочи. В нарушение состояния эндотелия сосудов вмешивается обмен холестерина (ХС): повышение уровня общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кадмий ингибирует активность ГМГ-КоА-редуктазы, что имеет сходство с действием статинов на синтез ХС и содержание убихинона – компонента дыхательной цепи, что подавляет энергообразование в митохондриях клеток [8]. Таким образом, кадмий в организме оказывает многогранное токсическое действие. Изучение механизмов негативного влияния соединений кадмия служит основанием для разработки способов защиты. В данном аспекте применение кудесана и его комплекса с L-аргинином представляет особый интерес.

Обоснованием применения выбранных препаратов являются их биологические свойства. Кудесан содержит коэнзим Q10, входящий в состав III компонента дыхательной цепи, обладающий энергообразующими и антиоксидантными свойствами. L-аргинин является индуктором (стимулятором) экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и субстратом для образования NO [9]. С учетом указанных свойств препаратов мы считаем адекватным их применение для коррекции нарушений, вызванных кадмиевым интоксикационным синдромом. Следует отметить, что в 2010 г. препарату кудесан присвоено регистрационное удостоверение лекарственного средства.

Цель исследования: изучение механизмов влияния кадмия сульфата на характер изменений метаболических и функциональных показателей крови и органов и их патогенетическая коррекция.

Материал и методы

Исследования проведены на половозрелых крысах линии Wistar весом более 230 г ($n = 65$), выращенных в питомнике НИЦ «Курчатовский» – «ПЛЖ «Рапполово». Условия содержания экспериментальных крыс и проведение опытных исследований соответствовали Правилам проведения работ с ними (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.03.1977 г.). Для изучения механизмов токсичности сульфата кадмия использовали внутримышечное введение данного вещества (1 мг/кг массы животного) продолжительностью в течение месяца [10].

Дизайн исследования: контрольная группа – интактные животные ($n = 20$); 1-я группа – крысы с ежедневным введением сульфата кадмия длительностью 30 дней ($n = 15$); 2-я группа ($n = 15$) – с введением сульфата кадмия + кудесана в растворе внутривенно (10 мг/кг); в 3-й группе ($n = 15$) на фоне интоксикации сульфатом кадмия крысы получали L-аргинин (10 мг/кг) внутримышечно + кудесан длительностью 30 дней. По окончании моделирования интоксикационного синдрома и нагрузки корректирующими средствами у экспериментальных крыс под золептиловым наркозом забирали образцы крови с цитратом, ренальной и печеночной тканей. После проведения центрифугирования плазму забирали, массу эритроцитов 2 раза промывали 0,95% раствором NaCl, затем 1 мл лизировали, в гемолизате исследовали концентрацию диальдегида малоната [13], активность антиоксидантной системы (АОС) – супероксиддисмутазы (СОД) [14]. В плазме крови определяли липопротеиновый профиль: содержание ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, триглицеридов, а также суммарных метаболитов оксида азота (NOx). В образцах нефрона и гепатоцита выявляли содержание МДА. Функциональное состояние почек оценивали по данным основных процессов мочеобразования: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), транспорту воды (RH2O%) и натрия (RNA%) в канальцевом аппарате, содержанию в моче ионов Na и K, величине диуреза. Определяли ферментативный профиль Na-транспортирующей системы – активность АТФ-азы, активируемой Na и K. Для проведения расчета показателей мочевыделения применяли расчетные формулы академика Ю.В.

Наточина [15]. Показателем функции печени служили данные об уровне активности трансаминаз: АлАТ, АсАТ, мембранного энзима – ГГТП и экскреторного – щелочной фосфатазы.

Статистическую обработку данных выполняли в программах Microsoft Excel и SPSS STATISTICS. Данные представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартной ошибки среднего (m). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Для межгруппового сравнения применяли t -критерий Стьюдента, поскольку выявлено нормальное распределение данных. Статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона.

Результаты

У экспериментальных крыс на фоне систематической интоксикации длительностью 30 дней, вызванной сульфатом кадмия (1 мг/кг массы тела), происходит нарушение синтеза протопорфирина IX и встраивание в него Fe^{2+} феррохелатазой в митохондрии клеток [5]. Нарушение заключительной реакции синтеза гема сопровождается снижением образования гемоглобина, уровня транспорта кислорода кровью и развитием гемической гипоксии. Недостаточное содержание кислорода вызывает гипоксию в тканях почек и печени, что сопровождается повреждением дыхательной цепи. Происходит утечка электронов из митохондрий, активация реакции Фентона, в которой образуется радикал гидроксила – $\text{OH}^\cdot$, являющийся сильным окислителем. Активные радикалы кислорода O_2^{2-} , $\text{OH}^\cdot$, H_2O_2 в крови и внутренних органах стимулируют процесс свободнорадикального окисления, являющийся патогенетическим звеном повреждения почек и печени. Результаты исследования демонстрируют возрастание концентрации МДА в крови, ренальной ткани и гепатоцитах у крыс с кадмиевой интоксикацией. Одновременно данные показали торможение активности СОД в крови и возрастание уровней активности каталазы и церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови. Совокупность этих биохимических показателей свидетельствует о развитии оксидативного и карбонильного стресса, оказавших воздействие на эндотелиальные клетки, в которых функционирует eNOS. Превращение L-аргинина в этих условиях в асимметричный диметиларгинин (АДМА) приводит к нарушению образования и функции эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, продукции NO как основного вазодилатора. С другой стороны, АФК инактивируют NO, активируя его взаимодействие с супероксид-анион радикалом и образование пероксинитрита, обладающего выраженным токсическим действием. Следовательно, биохимические процессы, индуцирующие развитие оксидативного стресса в условиях интоксикационного синдрома, особенно образование АДМА (ингибитора экспрессии энзима), вызвали нарушение гемодинамики, развитие гипертензии и патологического процесса – дисфункции эндотелия сосудов. Свой вклад в нарушение продукции NOx внесли изменения в обмене ХС при интоксикации сульфатом кадмия. Согласно полученным данным, отмечается возрастание в плазме крови содержания ОХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП (табл. 1).

Повышение окислительных процессов способствует окислительной модификации ЛПНП, что является фактором пре- и атерогенных изменений в эндотелии сосудов. Следует отметить, что окисление апопротеина (ApoB100)

приводит к снижению его аффинности к рецепторам ЛП-частиц в печени и других тканях. Это нарушает утилизацию ХС клетками, и его содержание в плазме крови возрастает. Механизм транспорта L-аргинина к энзиму NO-синтазе ингибируется атерогенными изменениями в эндотелии сосудов. Следовательно, биодоступность субстрата синтеза NOx снижается, преобладание регуляторного влияния на тонус сосудов системной и микроциркуляторной гемодинамики в нефроне оказывается в пользу эндотелина-1.

Кудесан может предотвращать ПОЛ в гидрофобном пространстве цитоплазматических мембран. Происходит ингибирование цепных реакций, образование липидных пероксидов, препятствие продукции липидных радикалов и регенерации восстановленной формы убихинона – убихинола. Он является частью Q-цикла дыхательной цепи, и антиоксидант убихинол постоянно регенерирует. Ингибирование уровня оксидативного стресса является условием восстановления активности тканевого дыхания и синтеза АТФ. В токсических условиях кудесан способствует снижению уровня ОХС, ХС ЛПНП как факторов риска развития дисфункции эндотелия сосудов.

Интоксикационный синдром характеризуется нарушением мочевыделительной способности почек: более низким уровнем СКФ, транспорта воды и натрия в канальцах почек, увеличением натрия в моче. Систематический анализ результатов свидетельствует о более низком уровне клубочковой фильтрации, присутствии ионов натрия в клубочковом аппарате, снижении транспорта воды и натрия, что сопровождается увеличением диуреза и содержания натрия в моче (табл. 2).

Систематическое внутримышечное введение L-аргинина тормозит активность процесса ПОЛ вследствие повышения функциональной активности СОД и увеличения содержания NOx. Введение кудесана внутривенно при интоксикации сульфатом кадмия показало снижение активности оксидативного и карбонильного стресса, характеризующееся более низким содержанием МДА в крови, ренальной и печеночной тканях. В данном механизме следует отметить участие повышения активности СОД в крови, убывание уровней каталазы и ЦП в плазме крови (см. табл. 1).

Также было установлено, что L-аргинин и кудесан положительно влияли на метаболизм ХС: снизилось содержание ОХС, ХС ЛПНП, увеличилось содержание ХС ЛПВП в плазме крови. Одновременно произошло изменение соотношения между ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в пользу последних.

Подавление активности оксидативного стресса, позитивная динамика липидного профиля плазмы крови и повышение содержания NOx способствовали ускорению кровотока в ренальной и печеночной тканях. Эти гемодинамические изменения привели к улучшению функциональных показателей почек и печени. Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют достоверное ускорение СКФ, транспорта воды и ионов натрия в канальцах почек, снижение содержания натрия в моче вследствие функциональной активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почек, а также в печени. О восстановлении функции гепатоцита свидетельствует позитивная динамика в липидном профиле крови. Улучшение гидрофобности мембраны гепатоцита обеспечило более низкий уровень в плазме крови трансаминаз: АлАТ, АсАТ, а также ГГТП и щелочной фосфатазы (рис. 1).

Таблица 1. Влияние кудесана и L-аргинина на биохимические показатели крови, тканей почек и печени крыс при интоксикационном синдроме ($M \pm m$)**Table 1.** The effect of kudesan and L-arginine on biochemical parameters of blood, kidney and liver tissues of rats with intoxication syndrome ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Сульфат кадмия	Сульфат кадмия + кудесан	Сульфат кадмия + кудесан + L-аргинин
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
МДА, эритроциты, нмоль/мл	4,57 ± 0,04	5,64 ± 0,15 ¹¹¹¹	5,33 ± 0,01 ²	4,67 ± 0,11 ³³³³
МДА, корковое вещество, нмоль/мг белка	1,27 ± 0,11	2,77 ± 0,10 ¹¹¹¹	2,34 ± 0,03 ²²²²	1,34 ± 0,03 ³³³³
МДА, мозговое вещество, нмоль/мг белка	2,77 ± 0,11	4,60 ± 0,16 ¹¹¹¹	3,53 ± 0,02 ²²²²	2,89 ± 0,07 ³³³³
МДА, печень, нмоль/мг белка	1,86 ± 0,11	2,51 ± 0,09 ¹¹	2,15 ± 0,01 ²²²²	1,89 ± 0,01 ³³³³
СОД, эритроциты, усл. ед.	87,60 ± 3,59	64,56 ± 2,23 ¹¹¹¹	69,43 ± 0,03 ²	88,29 ± 3,01 ³³³³
Каталаза, плазма крови, мкат/л	228,17 ± 5,22	287,64 ± 7,31 ¹¹¹¹	277,55 ± 3,23 ²²²²	230,30 ± 6,70 ³³³³
ЦП, плазма крови, мг/л	338,66 ± 10,40	368,90 ± 7,41 ¹¹	372,30 ± 1,90 ²²²²	344,10 ± 5,86 ³³³³
NOx, плазма крови, мкМ	50,95 ± 0,65	30,07 ± 0,29 ¹¹¹¹	40,61 ± 0,10 ²²²²	45,75 ± 0,32 ³³³³
ОХС, ммоль/л	1,88 ± 0,04	3,69 ± 0,17 ¹¹¹¹	3,09 ± 0,08 ²²	2,53 ± 0,01 ³³³³
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,67 ± 0,01	0,46 ± 0,01 ¹¹¹¹	0,60 ± 0,01 ²²²²	0,65 ± 0,01 ³³³
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,17 ± 0,02	2,71 ± 0,02 ¹¹¹¹	2,44 ± 0,05 ²²²²	1,98 ± 0,15 ³³³
n	20	15	15	15

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ¹¹¹¹) – $p < 0,001$, ¹¹) – $p < 0,02$ – достоверность различий между показателями 1-й и контрольной групп. ²²²²) – $p < 0,001$, ²²²) – $p < 0,01$, ²) – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями 2-й и 1-й групп. ³³³³) – $p < 0,001$, ³³³) – $p < 0,01$ – достоверность различий между показателями 3-й и 2-й групп.

Таблица 2. Влияние кудесана и L-аргинина на функциональные показатели тканей почки и печени крыс при интоксикационном синдроме ($M \pm m$)**Table 2.** The effect of kudesan and L-arginine on the functional indices of kidney and liver tissues in rats with intoxication syndrome ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Сульфат кадмия	Сульфат кадмия + кудесан	Сульфат кадмия + кудесан + L-аргинин
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
СКФ, мл/ч/100 г	12,18 ± 0,04	10,93 ± 0,02 ¹¹¹¹	11,31 ± 0,02 ²²²²	11,80 ± 0,19 ³³
R _{H2O} , %	99,41 ± 0,04	98,53 ± 0,08 ¹¹¹¹	98,78 ± 0,08 ²	98,99 ± 0,06 ³
Диурез, мл/ч	0,09 ± 0,01	0,17 ± 0,01 ¹¹¹¹	0,13 ± 0,01 ²²²	0,10 ± 0,01 ³³³
Ф _{Na} , мкмоль/ч/100 г	1658 ± 28,93	1480,30 ± 26,80 ¹¹¹¹	1578 ± 10,30 ²²²	1628 ± 19,30 ³
Экскреция Na, %	9,38 ± 0,26	11,22 ± 0,49 ¹¹¹¹	10,02 ± 0,03 ²²	9,68 ± 0,03 ³³³³
R _{Na} , %	99,49 ± 0,09	91,21 ± 0,05 ¹¹¹¹	98,03 ± 0,04 ²²²²	99,32 ± 0,02 ³³³³
Na, K-АТФ-аза, мкмольРн/мг белка/ч				
почка (корковый слой)	3,13 ± 0,09	1,96 ± 0,04 ¹¹¹¹	2,61 ± 0,09 ²²²²	3,03 ± 0,07 ³³³
почка (мозговой слой)	6,40 ± 0,10	4,70 ± 0,10 ¹¹¹¹	4,02 ± 0,07 ²²²²	5,79 ± 0,02 ³³³³
печень	1,17 ± 0,05	0,86 ± 0,02 ¹¹¹¹	0,95 ± 0,02 ²²²	1,15 ± 0,02 ³³³³
n	20	15	15	15

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, R_{H2O} – реабсорбция воды, Ф_{Na} – фильтрационный заряд натрия, R_{Na} – реабсорбция натрия. ¹¹¹¹) – $p < 0,001$, ¹¹) – $p < 0,02$ – достоверность различий между показателями 1-й и контрольной групп. ²²²²) – $p < 0,001$, ²²²) – $p < 0,01$, ²) – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями 2-й и 1-й групп. ³³³³) – $p < 0,001$, ³³³) – $p < 0,01$ – достоверность различий между показателями 3-й и 2-й групп.

Недостаток снабжения крови кислородом вызвал гипоксию ренальной ткани, что проявилось уменьшением СКФ, транспорта воды и натрия в канальцах почек и увеличением объема мочеиспускания.

О нарушении функции паренхиматозной ткани печени свидетельствовало повышение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Выясняя причины этих изменений, в клетках органа была исследована интенсивность процесса ПОЛ и АОС. Кадмиевая интоксикация вызвала ряд метаболических нарушений: повышение содержания МДА в крови, клетках почек и печени, снижение антиоксидантной защиты от действия АФК, дефицит продукции NOx как вазодилататора и внутриклеточного мессенджера, а также повышение уровня атерогенных ЛПНП в плазме крови. Совокупность этих изменений свидетельствует о дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Введение экспериментальным крысам в течение 30 дней при интоксикаци-

онном синдроме корректирующих веществ (L-аргинина и кудесана) привело к снижению активности оксидативного и карбоксильного стресса, что и способствовало возрастанию уровня NOx в крови. Примененные вещества оказали позитивное воздействие на метаболизм ХС, вызвали снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП. Более того, кудесан, обладая антиоксидантными свойствами, препятствует окислительной модификации ЛПНП, и его применение улучшает взаимодействие липопротеинов с рецепторами, что обеспечивает их транспорт в клетку. Данные функциональных исследований продемонстрировали положительное воздействие на основные процессы мочеобразования и активность Na⁺, K⁺-АТФ-азы в корковом и мозговом слоях ренальной ткани. Показателем улучшения функции клеток печени является более низкий уровень в крови активности органоспецифических ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП и экскреторного фермента – щелочной фосфатазы.

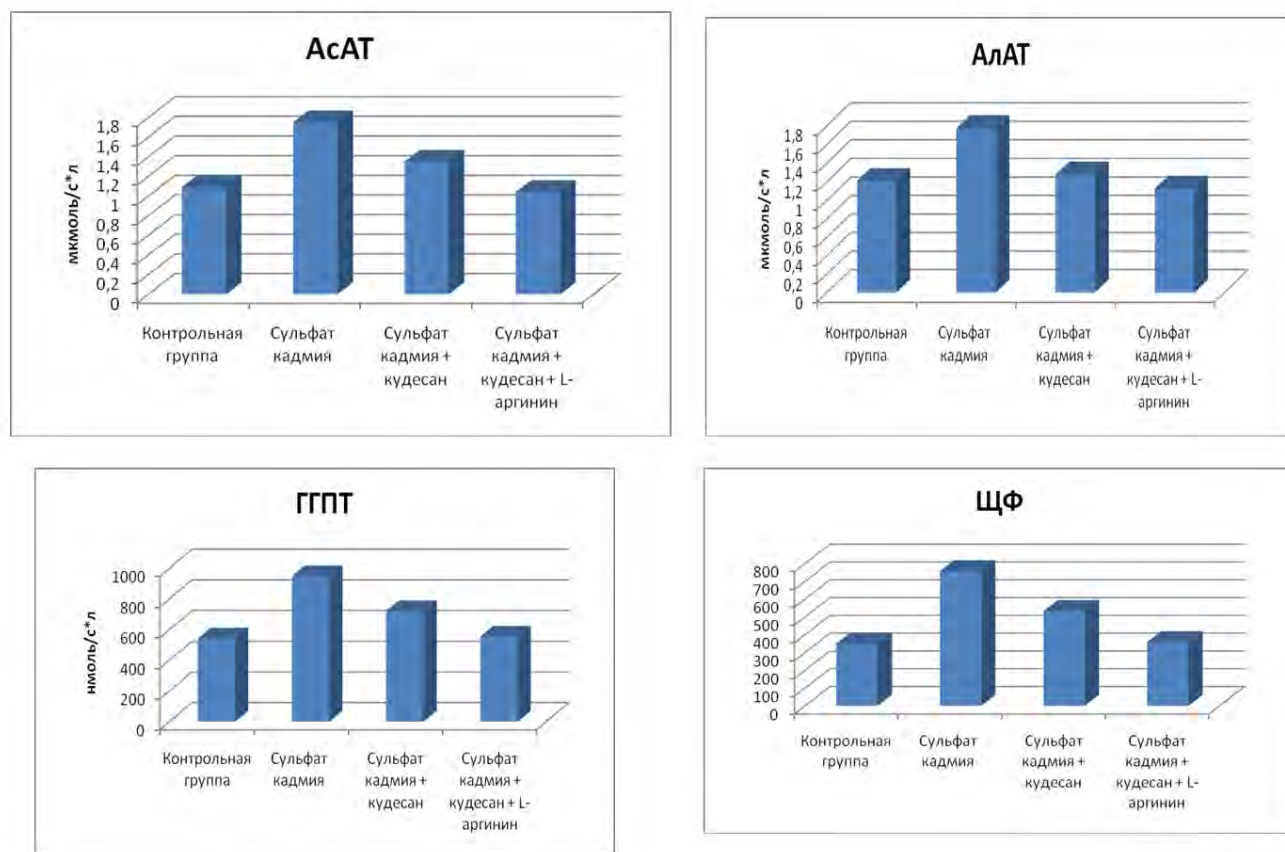


Рис. 1. Влияние фармакологических веществ на уровень активности органоспецифических ферментов в плазме крови при интоксикационном синдроме

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГПТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Fig. 1. The influence of pharmacological substances on the activity level of organ-specific enzymes in blood plasma during intoxication syndrome

Note: ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyltransferase, ALP – alkaline phosphatase.

Обсуждение

Сведения, касающиеся токсических проявлений кадмия и степени нарушения функционального состояния почек, представленные в литературе, не являются исчерпывающими, что и послужило поводом для проведения данного исследования [16, 17].

Одним из ключевых факторов токсического влияния соединений кадмия является его действие на синтез гема гемоглобина. Нарушение многоэтапного процесса завершается недостаточностью фермента феррохелатазы, встраивающей Fe^{2+} в протопорфин-IX [18, 19]. Это приводит к снижению уровня кислорода в крови и его доставки к клеткам органов и систем. Развивается гемическая гипоксия, способствующая образованию АФК и процесса ПОЛ. Первичные продукты ПОЛ превращаются в МДА, который обладает высокой реактивностью, оказывает влияние на молекулярную структуру клеточных мембран. Активации оксидативного и карбонильного стресса способствует и снижение уровня активности ферментов АОС. Эти метаболические изменения вызвали снижение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, продукции NOx как основного вазодилатора.

Рассматривая механизмы дефицита NO и эндотелиальной дисфункции, необходимо отметить окислительную модификацию L-аргинина и образование АДМА, который выполняет функцию ингибитора уровня экспрес-

сии eNOS. Более того, в механизме снижения образования NO участвует нарушение обмена ХС: возрастание содержания ОХС и атерогенных ЛПНП. Окислительная модификация ЛПНП способствует нарушению их взаимодействия со своими рецепторами и повышению их содержания в плазме крови.

В этих условиях ЛП-частицы взаимодействуют со скавенджер-рецепторами макрофагов: моноцитов, нейтрофилов, что способствует атерогенезу. В экспериментальных условиях с культурой клеток макрофагов человека показана способность МДА модифицированных ЛП-частиц связываться со скавенджер-рецепторами. Проведенный сопоставительный анализ результатов исследования с данными литературы вносит ясность в механизмы регуляции метаболизма ХС, что имеет принципиальный характер, поскольку обосновывает существующие молекулярные механизмы атерогенной модификации ЛПНП природными, низкомолекулярными карбонильными соединениями.

По окончании интоксикационного синдрома подопытным животным проводили патогенетическую коррекцию L-аргинином (10 мг/кг) парентерально и кудесаном (10 мг/кг) внутривенно в течение 30 дней. Данные показали ингибирование активности процесса ПОЛ, о чем свидетельствует снижение содержания МДА в крови, почечной и печеночной тканей на 17,2; 51,62 и 37,2% соответственно. Комбинация этих препаратов оказалась более эффективной по данным повышения СОД на 36,7% и

NOx – на 51,14%. Увеличение кровотока, обусловленное возрастанием уровня NOx, обеспечило позитивную динамику функциональных показателей: СКФ, канальцевой реабсорбции воды и натрия, активности Na, K-АТФ-азы, а также снижение в плазме крови органоспецифических ферментов. Представленные в исследовании данные согласуются со сведениями литературы, полученными на фоне экспозиции с соединениями тяжелых металлов [20].

Заключение

Хроническое воздействие кадмия даже в низких концентрациях оказывает выраженное токсическое влияние на функции различных органов и систем, при этом почки обладают высокой аффинностью к действию его соединений. Проведенные исследования свидетельствуют о нарушении кислородтранспортной функции крови, сопровождающейся развитием гемической гипоксии в крови и органах. Результаты исследования указывают на развитие оксидативного стресса и нарушение функции почек: снижение уровня СКФ, реабсорбции воды и натрия в канальцах почек, увеличение объема диуреза.

О нарушении функции паренхиматозной ткани печени свидетельствовало повышение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Кадмиевая интоксикация вызвала ряд метаболических нарушений, играющих патогенетическую роль. Совокупность этих изменений свидетельствует о развитии дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Введение экспериментальным крысам в течение 30 дней при интоксикационном синдроме корректирующих веществ (L-аргинина и кудесана) показало снижение активности оксидативного и карбонильного стресса, что и способствовало возрастанию уровня NOx в крови. Использованные вещества оказали позитивное влияние на метаболизм ХС: снижение ХС ЛПНП, а также их взаимодействие со своими рецепторами и транспорт в клетку. Данные функциональных исследований продемонстрировали положительное влияние на основные процессы мочеобразования, а также активность Na⁺, K⁺-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек. Восстановление молекулярной структуры мембраны паренхиматозной клетки печени сопровождалось снижением в крови уровня активности органоспецифических ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы.

Выводы

1. Интоксикация сульфатом кадмия сопровождается развитием оксидативного стресса (повышением концентрации МДА в крови, снижением активности СОД и содержания NOx).
2. Совместное введение в течение 30 дней кудесана и L-аргинина крысам с кадмиевой интоксикацией препятствует развитию оксидативного стресса, снижая уровень МДА в эритроцитах, корковом и мозговом веществе почек, в паренхиматозной ткани печени, обеспечивает позитивную динамику обмена ХС, способствующую восстановлению функции эндотелия сосудов и продукции NOx de novo.
3. Корректирующая терапия приводит к активации основного компонента натрий-транспортирующей системы Na⁺, K⁺-АТФ-азы на 23–55%, увеличению транспорта воды и натрия.
4. Введение L-аргинина животным потенцирует эффекты кудесана на фоне кадмиевой интоксикации.

Литература / References

1. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е., Можеева И.В. Участие фармакологических веществ в механизмах токсичности ацетата свинца в эксперименте. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):589–600. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600>
2. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E., Mozhaeva I.V. Participation of pharmacological substances in the mechanisms of lead acetate toxicity in the experiment. *Pharmacy and Pharmacology*. 2022;10(6):589–600. (In Russ). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600>
3. Abd Elnabi M.K., Elkaliny N.E., Elyazied M.M., Azab S.H., Elkhalfi S.A., Elmasry S. et al. Toxicity of heavy metals and recent advances in their removal: a review. *Toxics*. 2023;11(7):580. <https://doi.org/10.3390/toxics11070580>
4. Chung S.M. Effect of cadmium exposure on body composition deterioration: A propensity score-matched cohort study. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2023;30(35):84822–84827. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-28396-x>
5. Ma Y., Su Q., Yue C., Zou H., Zhu J., Zhao H. et al. The effect of oxidative stress-induced autophagy by cadmium exposure in kidney, liver, and bone damage, and neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13491. <https://doi.org/10.3390/ijms232113491>
6. Кузьмин С.В., Русаков В.Н., Сетко А.Г., Синицина О.О. Токсиколого-гигиенические аспекты воздействия кадмия на организм человека при поступлении с продуктами питания (обзор литературы). *Здоровье населения и среда обитания*. 2024;32(7):49–57. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-49-57>
7. Kuzmin S.V., Rusakov V.N., Setko A.G., Sinitsina O.O. Toxicological and hygienic aspects of the impact of cadmium on the human body when ingested with food (literature review). *Population Health and Environment*. 2024;32(7):49–57. (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-49-57>
8. Эрстенюк А.М. Лигандные формы гемоглобина в динамике кадмиевой интоксикации. *Микроэлементы в медицине*. 2012;13(2):8–13. URL: https://journal.microelements.ru/uploads/2012_2/2012_8-13.pdf (21.11.2025).
9. Erstenyuk A.M. Ligand forms of hemoglobin in the dynamics of cadmium intoxication. *Microelements in medicine*. 2012;13(2):8–13. (In Russ). URL: https://journal.microelements.ru/uploads/2012_2/2012_8-13.pdf (21.11.2025).
10. Milton A.D., Almazroue H., Jin Y., Zender G., Trittman J.K. DDAH1 SNP rs480414 that protects against the development of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia results in lower nitric oxide production in neonatal cord blood-derived lymphoblastoid cell lines. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2022;15(1):113–121. <https://doi.org/10.3233/NPM-210710>
11. Branca J.J.V., Pacini A., Gulisano M., Taddei N., Fiorillo C., Becatti M. Cadmium-induced cytotoxicity: effects on mitochondrial electron transport chain. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:604377. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.604377>
12. 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. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10
13. Алибаева Б.Н., Абышева К.А., Инкарова Ж.И. Коррекция кадмиевой пектинсодержащим шубатом. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»*. 2024;S1:22–23.
14. Alibaeva B.N., Abyшева K.A., Inkárova Zh.I. Correction of cadmium with pectin-containing shubat. *Biology and integrative medicine. Special issue*. 2024;22–23. (In Russ.).
15. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Регуляторные механизмы действия афобазола и L-аргинина на окислительно-восстановительные процессы и метаболизм оксида азота при сатурнизме в эксперименте у крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;2. <https://doi.org/10.17513/spno.33369>
16. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Regulatory mechanisms of action of afobazole and L-arginine on oxidation-reduction processes and nitric oxide metabolism during saturnism in an experiment in rats. *Modern problems of science and education*. 2024;2. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33369>
17. Каленикова Е.И., Харитонов Е.В., Городецкая Е.А., Токарева О.Г., Медведев О.С. Редокс-статус и фармакинетика коэнзима Q10 в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения. *Биомедицинская химия*. 2015;61(1):125–131.
18. Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in

- rat blood plasma after its single intravenous administration. *Biomedical Chemistry*. 2015;61(1):125–131. (In Russ.).
13. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(3):137–140. <https://doi.org/10.1007/BF02540959>
14. Макаревич О.П., Голиков П.П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний. *Лабораторное дело*. 1983;6:24–27.
Makarevich O.P., Golikov P.P. Activity of blood superoxide dismutase in the acute period of various diseases. *Laboratory work*. 1983;6:24–27. (In Russ.).
15. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука; 1974:56.
Natochin Yu.V. Physiology of the kidney: formulas and calculations. Leningrad: Science; 1974:56. (In Russ.).
16. Rajendran P., Rengarajan T., Nishigaki Y., Palaniswami R., Nishigaki I. In vitro studies on mangiferin protection against cadmium-induced human renal endothelial damage and cell death via the MAP kinase and NF- κ B pathways. *J. Recept. Signal. Transduct. Res*. 2016;36(1):57–66. <https://doi.org/10.3109/10799893.2015.1019137>
17. Kukongviriyapan U., Apaijit K., Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin. *Tohoku J. Exp. Med*. 2016;239(1):25–38. <https://doi.org/10.1620/tjem.239.25>
18. Huang Z., Xu R., Wan Z., Liu C., Li J., He J. et al. Melatonin protects against cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and ferroptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice lung. *Food Chem. Toxicol*. 2025;198:115324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115324>
19. Luo T., Song S., Wang S., Jiang S., Zhou B., Song Q. et al. Mechanistic insights into cadmium-induced nephrotoxicity: NRF2-Driven HO-1 activation promotes ferroptosis via iron overload and oxidative stress in vitro. *Free Radic. Biol. Med*. 2025;235:162–175. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.047>
20. Rawee P., Kremer D., Nolte I.M., Leuvenink H.G.D., Touw D.J., De Borst M.H. et al. Iron deficiency and nephrotoxic heavy metals: a dangerous interplay? *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(6):5315. <https://doi.org/10.3390/ijms24065315>

Информация о вкладе авторов

Дзугкоев С.Г. – концепция статьи, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи; Дзугкоева Ф.С. – написание и исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Маргиева О.И. – сбор первичного литературного материала, редактирование, доработка и оформление рукописи; Гармаш О.Ю. – сбор первичного литературного материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Дзугкоев Сергей Гаврилович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: patbiochem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

Дзугкоева Фира Соломоновна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: firadzugkoeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

Маргиева Ольга Ивановна, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: margievaolga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

Гармаш Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: garmash.ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5934-6186>.

Information on author contributions

Dzugkoev S.G. – article concept, data analysis and interpretation, approval of the final version of the article; Dzugkoeva F.S. – article writing and editing, approval of the final version of the article; Margieva O.I. – collection of primary literary material, editing, revision and design of the manuscript; Garmash O.Yu. – collection of primary literary material.

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

Information about the authors

Sergey G. Dzugkoev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: patbiochem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

Fira S. Dzugkoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: firadzugkoeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

Olga I. Margieva, Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: margievaolga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

Oksana Yu. Garmash, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: garmash.ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5934-6186>.

Received 09.08.2025;
review received 21.10.2025;
accepted for publication 12.11.2025.

Поступила 09.08.2025;
рецензия получена 21.10.2025;
принята к публикации 12.11.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-201-209>
УДК 618.33-007.29:618.7:616.8-003.99-092

Влияние преждевременного рождения на развитие внутрисердечных нервных волокон в постнатальном периоде онтогенеза: иммуногистохимическое исследование

Иванова В.В.¹, Серебрякова О.Н.¹, Ерохина А.В.¹, Никонова А.Д.¹,
Горохова А.В.¹, Плешко Р.И.¹, Мильто И.В.^{1, 2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства России (СБН Центр ФМБА России), 636013, Российская Федерация, Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

Аннотация

Обоснование. На момент рождения иннервация сердца крыс не завершена: дифференцировка нейронов вегетативных ганглиев, рост аксонов, а также развитие оболочек нервных волокон продолжаются в постнатальном периоде онтогенеза (ППО). Недостаточно изучен вопрос о том, оказывает ли преждевременное рождение влияние на иннервацию сердца.

Цель исследования: иммуногистохимическое исследование нервных волокон сердца преждевременно рожденных крыс в ППО.

Материал и методы. Проведено морфологическое исследование развития внутрисердечных нервных волокон в правом и левом желудочках, а также в межжелудочковой перегородке сердца у доношенных и недоношенных на 24 ч крыс линии Вистар на 7-е, 56-е и 180-е сут постнатального периода. Проведено иммуногистохимическое выявление PGP9.5 и тирозингидроксилазы. В динамике установлена относительная площадь нервных волокон (PGP9.5-позитивное окрашивание) и симпатических постганглионарных нервных волокон (тирозингидроксилаза-позитивное окрашивание), а также доля симпатических нервных волокон от общего их числа в желудочках и межжелудочковой перегородке сердца доношенных и недоношенных на 24 ч крыс.

Результаты. Показано, что на 7-е сут ППО в желудочках и межжелудочковой перегородке сердца у недоношенных на 24 ч крыс относительная площадь нервных волокон снижена по сравнению с таковой у доношенных животных, отличия нивелируются к 56-м сут. Относительная площадь симпатических волокон в межжелудочковой перегородке недоношенных на 24 ч крыс на 7-е сут ППО ниже, на 56-е сут – выше, чем у доношенных животных. Относительная площадь симпатических волокон в правом желудочке сердца недоношенных на 24 ч крыс на всем протяжении эксперимента остается ниже, тогда как в левом желудочке она не отличается от параметров доношенных животных.

Заключение. Выявлены структурные особенности развития внутрисердечных нервных волокон желудочков и межжелудочковой перегородки у недоношенных на 24 ч крыс в ППО, которые могут быть причиной нарушения вегетативной регуляции сердца.

Ключевые слова:	преждевременное рождение; вегетативная нервная система; сердце; иммуногистохимия; внутрисердечные нервные волокна.
Финансирование:	работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00015).
Соответствие принципам этики:	исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8475/1 от 30.11.2020 г.).
Для цитирования:	Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Ерохина А.В., Никонова А.Д., Горохова А.В., Плешко Р.И., Мильто И.В. Влияние преждевременного рождения на развитие внутрисердечных нервных волокон в постнатальном периоде онтогенеза: иммуногистохимическое исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):201–209. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-201-209

The influence of preterm birth on the development of intracardiac nerve fibers in the postnatal ontogenesis: an immunohistochemical study

Ivanova V.V.¹, Serebryakova O.N.¹, Erokhina A.V.¹, Nikonova A.D.¹, Gorokhova A.V.¹, Pleshko R.I.¹, Milto I.V.^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Seversk Biophysical Research Centre, 636013, Russian Federation, Seversk, Chekist Lane, 7, building 2

Abstract

Rationale. At the time of birth, the innervation of the rat heart is not complete: differentiation of neurons of the autonomic ganglia, growth of axons, and development of nerve fibers sheaths continue in the postnatal period of ontogenesis. Whether preterm birth affects the innervation of the heart has not been sufficiently studied.

Aim: To perform immunohistochemical study of cardiac nerve fibers of preterm rats in the postnatal period of ontogenesis.

Material and Methods. A morphological study of the development of intracardiac nerve fibers in the right and left ventricles, as well as the interventricular septum of the heart in full-term and 24-hour preterm Wistar rats on the 7th, 56th and 180th days of the postnatal period of ontogenesis was carried out. Immunohistochemical detection of PGP9.5 and tyrosine hydroxylase was carried out. The relative area of nerve fibers (PGP9.5-positive staining) and sympathetic postganglionic nerve fibers (tyrosine hydroxylase-positive staining) was determined dynamically, as well as the proportion of sympathetic nerve fibers from nerve fibers total number in the wall of the right and left ventricles, as well as the interventricular septum of the heart of full-term and 24-hour preterm rats.

Results. It has been shown that on the 7th day of the postnatal period of ontogenesis in the right, left ventricle and interventricular septum of the heart in 24-hour preterm rats, the relative area of nerve fibers is reduced, compared with that in full-term animals, the differences are leveled out by the 56th day. The relative area of sympathetic postganglionic nerve fibers in the interventricular septum of 24-hour preterm rats on the 7th day of the postnatal period of ontogenesis remains lower, on the 56th day – is higher than in full-term animals. The relative area of sympathetic postganglionic nerve fibers in the right ventricle of the heart of 24-hour preterm rats throughout the experiment remains lower, while in the left ventricle – does not differ from the parameters of full-term animals.

Conclusion. There were revealed structural features of the development of intracardiac nerve fibers of the right and left ventricles of the heart, as well as the interventricular septum in 24-hour preterm rats in the postnatal period of ontogenesis, which may be the cause of a violation of the autonomic regulation of the heart.

Keywords:	preterm birth; autonomic nervous system; heart; immunohistochemistry, intracardiac nerve fibers.
Funding:	the work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00015).
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, approved by the local ethics committee of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 8475/1 dated November 30, 2020).
For citation:	Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Erokhina A.V., Nikonova A.D., Gorokhova A.V., Pleshko R.I., Milto I.V. The influence of preterm birth on the development of intracardiac nerve fibers in the postnatal ontogenesis: an immunohistochemical study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):201–209. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-201-209

Введение

Одной из интегративных систем организма является нервная система (НС), вегетативный (автономный) отдел которой играет ключевую роль в иннервации внутренних органов, включая сердце. В регуляции сердца участвует симпатическая и парасимпатическая части вегетативного отдела НС. Симпатическая иннервация сердца обеспечивается симпатическими сердечными нервами, следующими от шейных и верхних грудных узлов симпатиче-

ского ствола. Парасимпатическая иннервация сердца обусловлена шейными и грудными сердечными ветвями блуждающего нерва. Симпатические и парасимпатические нервные волокна определяются во всех оболочках стенки сердца, а также в стенке сосудов сердца. Наибольшая плотность симпатических и парасимпатических нервных волокон наблюдается в области синусного узла, средняя – в стенке правого предсердия, наименьшая – зафиксирована в желудочках сердца [1]. Вегетативная

регуляция сердца контролирует частоту и силу сердечных сокращений, а также проводимость структур проводящей системы сердца.

Недоношенность или преждевременное рождение человека — это рождение в срок раньше 37 полных недель беременности. У преждевременно рожденных детей фетальные морфогенетические процессы не завершены и вынуждены протекать, в неизменном или измененном виде, постнатально [2]. На момент рождения у недоношенных новорожденных детей центральные и периферические отделы НС, осуществляющие регуляцию сердца, являются структурно и функционально менее зрелыми, чем у доношенных детей. Вследствие этого в период новорожденности активность симпатической и в особенности парасимпатической частей вегетативного отдела НС у преждевременно рожденных детей снижена по сравнению с таковой у доношенных детей [3, 4].

Дифференцировка нейронов вегетативных узлов, рост аксонов и развитие оболочек нервных волокон продолжаются в постнатальном периоде онтогенеза (ППО). Интересным представляется морфологическое исследование у преждевременно рожденных детей нервных структур сердца в динамике в ППО. Однако сведения о влиянии преждевременного рождения на развитие внутрисердечных нервных волокон в ППО в динамике весьма противоречивы. Согласно одним исследованиям, изменения вегетативной иннервации сердца, наблюдаемые у недоношенных детей в период новорожденности, нивелируются к младшему школьному возрасту [3, 5], тогда как результаты других исследований указывают на сохранение вегетативной дисрегуляции сердца в подростковом и взрослом возрасте [6–8]. О персистирующем характере вегетативной дисрегуляции сердца свидетельствуют и результаты экспериментальных работ [9]. Некоторые исследователи при анализе клинических наблюдений приходят к выводу об ослаблении парасимпатического влияния на сердце и о дисбалансе парасимпатической и симпатической регуляции сердца у людей, рожденных недоношенными [8]. Высказываются предположения, что именно с повышенным тонусом симпатической части вегетативного отдела НС связаны повышенные значения артериального давления у преждевременно рожденных людей в разном возрасте [10]. Немаловажно, что в клинических, и в экспериментальных исследованиях оценка активности симпатической и парасимпатической частей вегетативного отдела НС у преждевременно рожденных людей и животных осуществлялась физиологическими методами, тогда как морфологического исследования симпатических и парасимпатических нервных волокон в сердце не проводилось.

Преждевременное рождение является немодифицируемым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и др. [10]. Доказан вклад вегетативной дисрегуляции в патогенез некоторых заболеваний сердца, однако недостаточно изучено, имеет ли он место при преждевременном рождении. Морфологическое исследование внутрисердечных нервных волокон в ППО у людей, рожденных недоношенными, необходимо для расширения представлений о причинах и механизмах развития у них заболеваний сердца.

Для изучения особенностей постнатального морфогенеза органов при преждевременном рождении активно

используют моделирование недоношенности в эксперименте [9, 11].

Цель данного исследования: иммуногистохимическое (ИГХ) исследование развития внутрисердечных нервных волокон сердца преждевременно рожденных крыс в ППО.

Материал и методы

Формирование исследуемых групп. Доношенные и недоношенные на 24 ч крысы получены от интактных самцов и самок крыс стока Вистар. Датирование беременности осуществляли следующим образом: на ночь в клетку к самке, находящейся в стадии проэструса, подсаживали самца. Утром следующего дня самца отсаживали от самки. Коитус верифицировали: в случае определения сперматозоидов во влагалищном мазке считали этот день первым днем беременности крысы. Все беременные крысы получали корм для беременных лабораторных грызунов ЛБК 120 Р-22 (Дельта Фидс, Россия). Беременные крысы были случайным образом разделены на тех, которые рожали в срок, и тех, которым индуцировали роды на 24 ч раньше срока. Преждевременные роды были вызваны однократным подкожным введением самкам 1 мл антипрогестина мифепристона (Sigma Aldrich, США) в дозе 5 мг/кг массы тела на 20-е сут беременности. Инъекция мифепристона стимулировала начало родовой деятельности через 18–24 ч [12]. Беременных животных, а также их потомство содержали в стандартных условиях вивария.

Доношенных и недоношенных животных взвешивали на 1-е сут ППО. Для оценки влияния преждевременного рождения на иннервацию сердца в ППО доношенных ($n = 9$) и недоношенных ($n = 12$) на 24 ч самцов крыс умерщвляли асфиксией CO_2 на 7-е, 56-е и 180-е сут после рождения.

ИГХ исследование. Сердце крыс фиксировали в забуференном (рН 7,4) формалине (Биовитрум, Россия) 24–48 ч, после чего промывали в проточной воде, обезживали в жидкости «Изопреп» (Биовитрум, Россия), пропитывали и заливали в парафиновую смесь «Гистомикс» (Биовитрум, Россия) по стандартной методике. Поперечные срезы (толщиной 5 мкм) на уровне сосочковых мышц желудочков сердца крыс получали на автоматическом микротоме HM355S (Thermo Fisher Scientific, Китай). Для ИГХ исследования использовали серийные срезы. Непрямым иммунопероксидазным методом выявляли нервные волокна левого, правого желудочков и межжелудочковой перегородки сердца на уровне сосочковых мышц.

Для выявления нервных волокон в стенке сердца использовали E-AB-70268 антитела (Elabscience, Китай) к RGP9.5 (разведение 1 : 500). Для выявления симпатических постганглионарных нервных волокон в стенке сердца применяли E-AB-70077 антитела (Elabscience, Китай) к тирозингидроксилазе (разведение 1 : 500). Проведение ИГХ исследования сопровождалось постановкой положительного и отрицательного контроля антител.

После депарафинизации и регидратации срезы подвергали высокотемпературной демаскировке в цитратном буфере. Для предотвращения неспецифического окрашивания проводили блокирование эндогенной пероксидазной активности, а также наносили на срезы раствор бычьего сывороточного альбумина (протеиновый блок). Срезы инкубировали с первичными антителами 60 мин при комнатной температуре. Визуализацию ИГХ реакции проводили при помощи набора Mouse and Rabbit

Specific HRP/DAB Detection ICH kit (Abcam, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Джилла (Биовитрум, Россия). ИГХ препараты исследовали в световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, ФРГ).

Морфометрический анализ. На фотографиях, полученных с препаратов сердца при увеличении 400, в программе Fiji (NIH, США) проведено измерение относительной площади иммунопозитивного окрашивания в стенке правого и левого желудочков и межжелудочковой перегородки по протоколу, предложенному N. Baidoo и соавт. [13]. Измерение относительной площади иммунопозитивного окрашивания проведено для всех полей зрения среза правого желудочка, левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Проанализировано не менее 5 полей зрения правого желудочка, межжелудочковой перегородки и левого желудочка сердца каждого экспериментального животного.

Кроме того, для стенки правого, левого желудочка и межжелудочковой перегородки сердца определена доля симпатических постганглионарных нервных волокон от общего количества выявленных нервных волокон как соотношение относительной площади тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания к относительной площади PGP9.5-позитивного окрашивания.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проведен в программе SPSS 16.0 (IBM, USA). Проверку количественных признаков на соответствие нормальному закону распределения выполняли по критерию Шапиро – Уилка. Установлено, что все исследуемые выборки не соответствуют нормальному закону распределения, в связи с чем количественные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом – *Me* (*Q1*; *Q3*). Для выявления различий количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна – Уитни, сравнение количественных показателей на трех этапах наблюдения выполняли по критерию Фридмана с апостериорными парными сравнениями по критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Верификацию рождения недоношенного потомства провели на основании продолжительности внутриутробного периода развития животных, а также их массы на момент рождения.

Введение крысам мифепристона на 20-е сут беременности в нашем эксперименте в 100% случаев приводило к преждевременным родам. Численность потомства крыс без стимуляции родов и со стимуляцией преждевременных родов мифепристоном была сопоставима и составила 10–12 крысят. Среди потомства, рожденного на 24 ч раньше срока, в 1-е сут ППО наблюдали гибель одного-двух крысят из помета. Остальные животные, рожденные на 24 ч раньше срока, были жизнеспособны, их спонтанной гибели в период наблюдения не наблюдалось. ИГХ исследование сердца проведено на жизнеспособных самцах крыс, рожденных на 24 ч раньше срока.

Масса недоношенных на 24 ч крыс ($n = 12$) на 1-е сут ППО составила 4,0 (3,7; 4,3) г, что ниже аналогичного показателя новорожденных доношенных ($n = 9$) крыс 6,0 (5,7; 6,2) г, $p = 0,01$.

ИГХ окрашивание PGP9.5 позволяет визуализировать все нервные волокна в стенке сердца, в их числе: аффе-

рентные, симпатические и парасимпатические нервные волокна. Выявление тирозингидроксилазы позволяет дифференцировать симпатические постганглионарные нервные волокна [14, 15].

На 7-е сут ППО развитие нервов сердца доношенных и недоношенных крыс не завершено. У крыс обеих наибольшая плотность PGP9.5-позитивных структур наблюдается в стенке правого желудочка, главным образом в составе эпикарда и субэпикардальных отделов миокарда (рис. 1).

На 7-е сут после рождения у недоношенных животных установлена меньшая, чем у доношенных крыс, относительная площадь PGP9.5-позитивных структур в правом и левом желудочках, а также межжелудочковой перегородке (табл. 1–3). Кроме того, на 7-е сут ППО в правом желудочке и межжелудочковой перегородке сердца недоношенных животных показана меньшая, чем у доношенных крыс, относительная площадь тирозингидроксилаза-позитивных структур (см. рис. 1, табл. 1, 2).

Развитие нервного аппарата сердца в дальнейшем продолжается и проявляется, в частности, увеличением относительной площади нервных волокон в правом желудочке и межжелудочковой перегородке сердца доношенных и недоношенных крыс на 56-е сут ППО (см. табл. 1, 2). Некоторое снижение данного показателя правого желудочка сердца наблюдается на 180-е сут ППО как у доношенных, так и недоношенных крыс (см. табл. 1).

У доношенных крыс в возрасте 56 и 180 сут наибольшая плотность нервных волокон характерна для стенки правого желудочка сердца. PGP9.5-позитивные структуры определяются по всей толщине стенки правого желудочка сердца, наибольшее их количество локализовано периваскулярно (рис. 2).

В межжелудочковой перегородке сердца доношенных и недоношенных крыс в возрасте 56-и и 180-и сут нервные волокна распределены неравномерно: их наибольшая плотность характерна для субэндокардиальных участков миокарда, тогда как в средней трети миокарда межжелудочковой перегородки – минимальна. Нервные волокна в межжелудочковой перегородке сердца, главным образом, сопровождают кровеносные сосуды.

В стенке левого желудочка сердца доношенных и недоношенных крыс в возрасте 56-и и 180-и сут нервные волокна также распределены неравномерно. Наибольшая плотность PGP9.5-позитивных структур определяется в субэпикардиальной трети миокарда, а также вблизи эндокарда. Кроме того, в миокарде левого желудочка сердца крыс нервные волокна определяются вблизи кровеносных сосудов.

Во всех исследуемых отделах сердца доношенных и недоношенных крыс тирозингидроксилаза-позитивные структуры локализованы аналогично PGP9.5-позитивным структурам (см. рис. 1, 2). Не все нервные волокна, выявленные PGP9.5, являются тирозингидроксилаза-позитивными, поскольку только некоторые нервные волокна сердечного нервного сплетения представляют собой постганглионарные симпатические нервные волокна.

На 56-е сут ППО относительная площадь PGP9.5-позитивного окрашивания в стенке правого, левого желудочков и межжелудочковой перегородки сердца недоношенных крыс не отличается от аналогичных параметров доношенных животных. Тем не менее, относительная площадь тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания, а также доля тирозингидроксилаза-позитивных

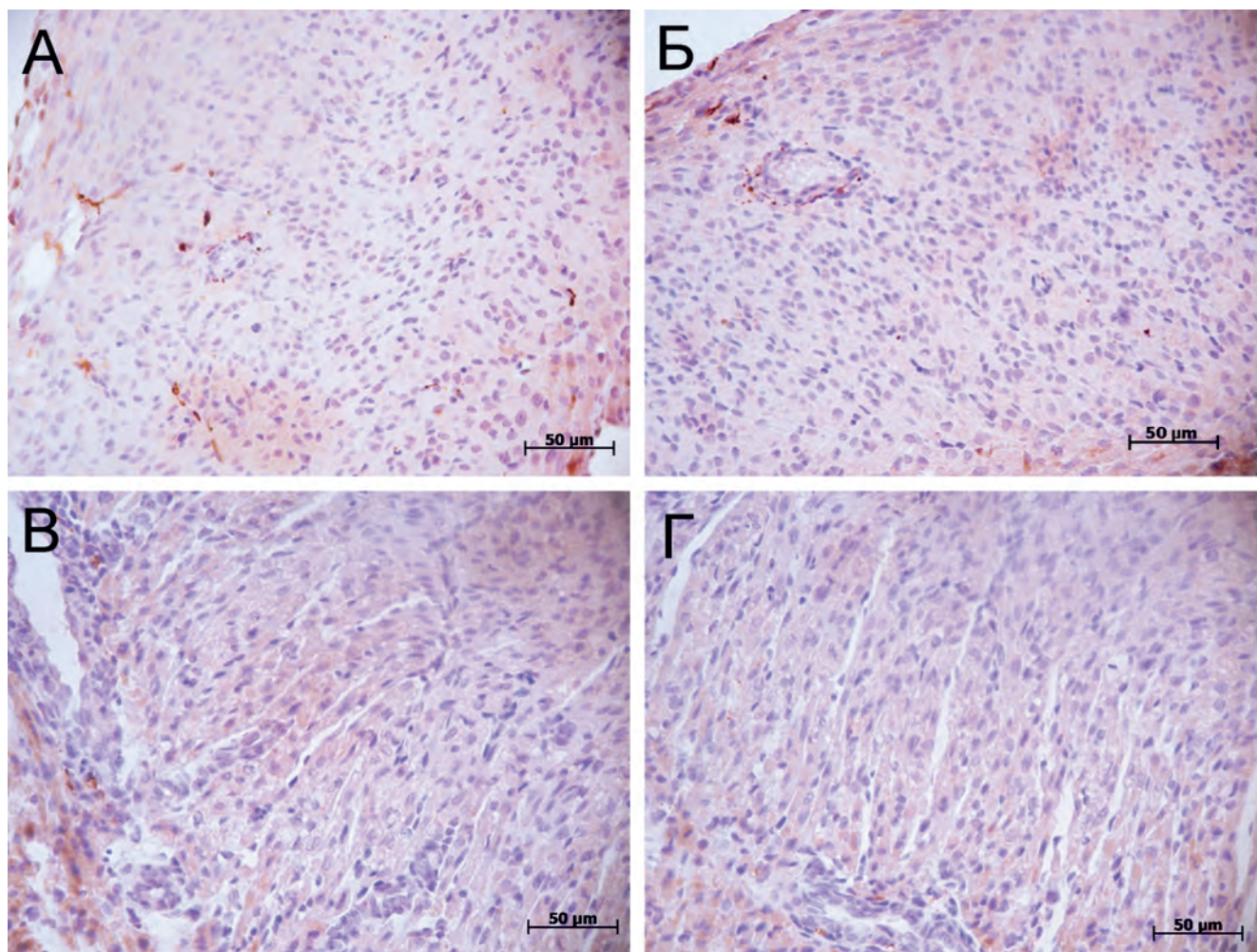


Рис. 1. Фрагмент правого желудочка сердца доношенных (А, Б) и недоношенных (В, Г) крыс, 7-е сутки постнатального периода онтогенеза. А, В – ИГХ выявление PGP9.5, докраска гематоксилином Джилла. Б, Г – ИГХ выявление тирозингидроксилазы, докраска гематоксилином Джилла
Fig. 1. Fragment of the right ventricle of the heart of full-term (A, B) and preterm (C, D) rats, 7 days of the postnatal period of ontogenesis. A, B – IHC detection of PGP9.5, counterstained with Gill's hematoxylin. B, D – IHC detection of tyrosine hydroxylase, counterstained with Gill's hematoxylin

нервных волокон от общего их количества в правом желудочке сердца недоношенных крыс оказалась ниже, а в межжелудочковой перегородке – выше, чем у доношенных крыс (табл. 1, 2).

На 180-е сут ППО относительная площадь как PGP9.5-позитивного, так и тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания в стенке левого желудочка и межжелудочковой перегородки сердца недоношенных и доношенных крыс не отличается (табл. 2, 3). Однако в правом желудочке сердца недоношенных животных установлено снижение относительной площади и доли тирозингидроксилаза-позитивных нервных волокон от общего их количества (см. табл. 1).

Обсуждение

В плодном периоде онтогенеза крыс происходит интенсивное развитие как центральных, так и периферических структур вегетативного отдела ЦНС. В данном исследовании мы хотели выяснить, оказывает ли преждевременное рождение влияние на иннервацию желудочков сердца и межжелудочковой перегородки.

Установлено, что локализация нервных волокон в сердце недоношенных на 24 ч крыс соответствует таковой у доношенных крыс. На 7-е сут ППО крыс нервные волокна в желудочках сердца выявляются в эпикарде и

в субэпикардиальных отделах миокарда, что полностью согласуется с результатами Е.И. Чумасова и соавт., согласно которым иннервация стенки сердца начинается с формирования субэпикардиального нервного сплетения, после чего из эпикарда нервные волокна следуют в толщу миокарда [14]. Однако степень развития нервных сплетений в исследуемых отделах сердца недоношенных крыс на 7-е сут ППО меньшая, чем у доношенных животных, о чем свидетельствуют более низкие значения относительной площади нервных волокон. Данные наблюдения согласуются с результатами клинического исследования F.A. Selig и соавт., согласно которым вариабельность сердечного ритма недоношенных новорожденных детей ниже, чем доношенных новорожденных [16]. Низкая вариабельность сердечного ритма свидетельствует о слабом развитии нервной регуляции сердца, которая обусловлена у недоношенных новорожденных детей слабым развитием не только периферического, но и центрального звеньев вегетативной ЦНС. Более низкая, чем у доношенных детей вариабельность сердечного ритма характерна для недоношенных детей как минимум в течение 6 мес. после рождения. Более того, M.Y. Kim и соавт. продемонстрировали, что у недоношенных животных на момент рождения экспрессия адренорецепторов ниже, чем у доношенных [17].

Таблица 1. Морфометрические показатели нервных волокон правого желудочка сердца недоношенных и доношенных крыс

Table 1. Morphometric indices of right ventricle nerve fibers in preterm and full-term rats

Группа	Сутки постнатального периода онтогенеза			Множественные сравнения в динамике	Попарные сравнения в динамике
	7-е	56-е	180-е		
Относительная площадь PGP9.5-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,23 (0,20; 0,30) <i>n</i> = 15	0,71 (0,60; 0,96) <i>n</i> = 15	0,27 (0,24; 0,30) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,004	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,95 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,006 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,034
Недоношенные крысы	0,10 (0; 0,38) <i>n</i> = 20	0,79 (0,64; 1,00) <i>n</i> = 20	0,30 (0,14; 0,47) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,001 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,001
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> = 0,314	<i>p</i> = 0,564	–	–
Относительная площадь тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,15 (0,12; 0,16) <i>n</i> = 15	0,31 (0,26; 0,43) <i>n</i> = 15	0,22 (0,20; 0,31) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,018 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,156
Недоношенные крысы	0,01 (0; 0,04) <i>n</i> = 20	0,14 (0,06; 0,18) <i>n</i> = 20	0,05 (0,03; 0,11) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,003 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,184
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> = 0,001	–	–
Доля площадей тирозингидроксилаза- / PGP9.5-позитивного окрашивания					
Доношенные крысы	0,51 (0,40; 0,63) <i>n</i> = 15	0,40 (0,34; 0,60) <i>n</i> = 15	0,80 (0,44; 0,90) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,34	–
Недоношенные крысы	0,33 (0,04; 0,70) <i>n</i> = 20	0,14 (0,11; 0,20) <i>n</i> = 20	0,34 (0,12; 0,40) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,12	–
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,44	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> = 0,001	–	–

Примечание: *n* – число проанализированных полей зрения.

Таблица 2. Морфометрические показатели нервных волокон межжелудочковой перегородки сердца недоношенных и доношенных крыс

Table 2. Morphometric indices of interventricular septum nerve fibers in preterm and full-term rats

Группа	Сутки постнатального периода онтогенеза			Множественные сравнения в динамике	Попарные сравнения в динамике
	7-е	56-е	180-е		
Относительная площадь PGP9.5-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,02 (0,01; 0,05) <i>n</i> = 17	0,28 (0,02; 0,36) <i>n</i> = 17	0,15 (0,06; 0,28) <i>n</i> = 21	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,03 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,01 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,95
Недоношенные крысы	0,01 (0; 0,01) <i>n</i> = 20	0,12 (0,07; 0,21) <i>n</i> = 20	0,08 (0,05; 0,17) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,000 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,585
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> = 0,44	<i>p</i> = 0,09	–	–
Относительная площадь тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,01 (0,01; 0,01) <i>n</i> = 17	0,01 (0; 0,06) <i>n</i> = 17	0,05 (0,02; 0,10) <i>n</i> = 21	<i>p</i> = 0,003	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,95 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,005 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,018
Недоношенные крысы	0 (0; 0,01) <i>n</i> = 20	0,09 (0,06; 0,09) <i>n</i> = 20	0,04 (0,01; 0,07) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,004 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,069
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,005	<i>p</i> = 0,009	<i>p</i> = 0,141	–	–
Доля площадей тирозингидроксилаза-/ PGP9.5-позитивного окрашивания					
Доношенные крысы	0,43 (0,13; 0,83) <i>n</i> = 17	0,03 (0,01; 0,12) <i>n</i> = 17	0,30 (0,12; 0,60) <i>n</i> = 21	<i>p</i> = 0,001	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,44 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,013 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,09
Недоношенные крысы	0,04 (0,01; 1,00) <i>n</i> = 20	0,40 (0,30; 0,70) <i>n</i> = 20	0,30 (0,24; 0,81) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,23	–
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,256	<i>p</i> = 0,005	<i>p</i> = 0,44	–	–

Примечание: *n* – число проанализированных полей зрения.

Процессы развития нервных сплетений сердца доношенных и недоношенных крыс на момент рождения не завершены и продолжают постнатально. Нами показано, что наблюдаемые в сердце недоношенных на 24 ч крыс в неонатальном периоде отличия относительной площади нервных волокон к 56-м сут ППО нивелируются. В сердце половозрелых крыс нервные волокна выявляются по всей толщине стенки правого, левого желудочков и межжелудочковой перегородки. Нервные волокна фор-

мируют более выраженные эпикардиальное и эндокардиальное нервные сплетения, а также менее выраженное миокардиальное нервное сплетение. В миокарде нервные волокна главным образом сопровождают кровеносные сосуды. Во все исследуемые сроки ППО плотность нервных волокон в стенке правого желудочка сердца как недоношенных, так и доношенных крыс выше, чем в левом желудочке и межжелудочковой перегородке, что полностью соответствует литературным данным [14, 15].

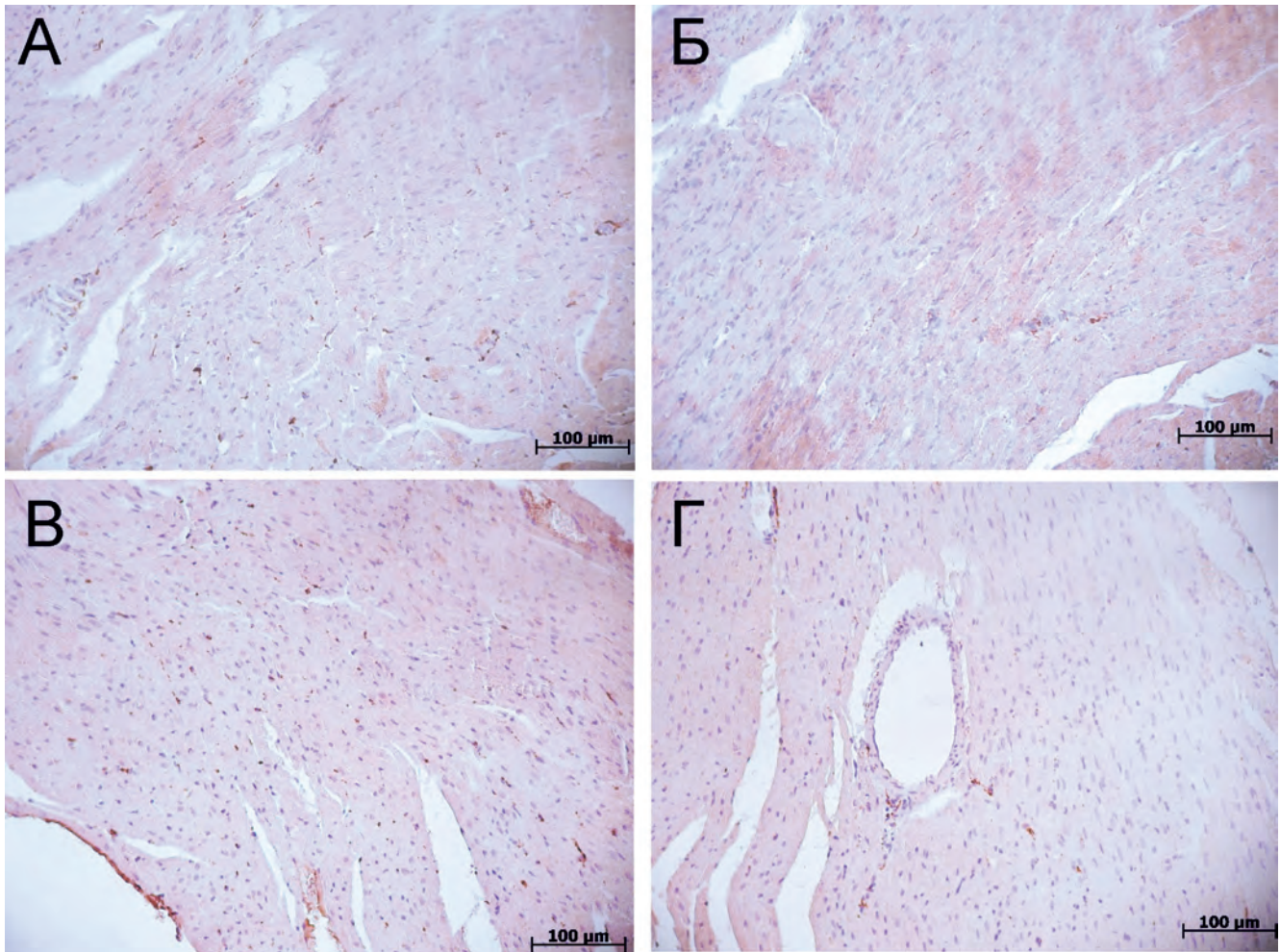


Рис. 2. Фрагмент правого желудочка сердца доношенных (А, Б) и недоношенных (В, Г) крыс, 56-е сутки постнатального периода онтогенеза. А, В – иммуногистохимическое выявление PGP9.5, докраска гематоксилином Джилла. Б, Г – иммуногистохимическое выявление тирозингидроксилазы, докраска гематоксилином Джилла

Fig. 2. Fragment of the right ventricle of the heart of full-term (A, B) and preterm (B, Г) rats, 56 days of the postnatal period of ontogenesis. A, B – IHC detection of PGP9.5, counterstained with Gill's hematoxylin. Б, Г – IHC detection of tyrosine hydroxylase, counterstained with Gill's hematoxylin

Таблица 3. Морфометрические показатели нервных волокон левого желудочка сердца недоношенных и доношенных крыс

Table 3. Morphometric indices of left ventricle nerve fibers in preterm and full-term rats

Группа	Сутки постнатального периода онтогенеза			Множественные сравнения в динамике	Попарные сравнения в динамике
	7-е	56-е	180-е		
Относительная площадь PGP9.5-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,06 (0,02; 0,18) <i>n</i> = 15	0,10 (0,05; 0,12) <i>n</i> = 15	0,11 (0,07; 0,24) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,148	–
Недоношенные крысы	0,01 (0; 0,06) <i>n</i> = 20	0,19 (0,06; 0,34) <i>n</i> = 20	0,22 (0,07; 0,26) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,000 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,95
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,006	<i>p</i> = 0,043	<i>p</i> = 0,49	–	–
Относительная площадь тирозингидроксилаза-позитивного окрашивания, %					
Доношенные крысы	0,03 (0; 0,20) <i>n</i> = 15	0,04 (0; 0,06) <i>n</i> = 15	0,04 (0,01; 0,19) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,665	–
Недоношенные крысы	0,01 (0; 0,03) <i>n</i> = 20	0,05 (0,03; 0,07) <i>n</i> = 20	0,08 (0,04; 0,09) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,000	<i>p</i> ₇₋₁₈₀ = 0,004 <i>p</i> ₇₋₅₆ = 0,000 <i>p</i> ₅₆₋₁₈₀ = 0,356
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,080	<i>p</i> = 0,436	<i>p</i> = 0,537		–
Доля площадей тирозингидроксилаза-/ PGP9.5-позитивного окрашивания					
Доношенные крысы	0,40 (0,03; 0,80) <i>n</i> = 15	0,33 (0,04; 0,80) <i>n</i> = 15	0,50 (0,14; 0,70) <i>n</i> = 15	<i>p</i> = 0,51	–
Недоношенные крысы	0,12 (0,02; 0,40) <i>n</i> = 20	0,30 (0,25; 0,74) <i>n</i> = 20	0,44 (0,30; 0,61) <i>n</i> = 20	<i>p</i> = 0,128	–
Межгрупповое сравнение	<i>p</i> = 0,12	<i>p</i> = 0,45	<i>p</i> = 0,382	–	–

Примечание: n – число проанализированных полей зрения.

Хотя относительная площадь нервных волокон в сердце недоношенных на 24 ч крыс нормализуется на 56-е сут ППО, доля и относительная площадь симпатических постганглионарных нервных волокон в правом желудочке сердца недоношенных на 24 ч крыс остается сниженной на 56-е и 180-е сут ППО, в межжелудочковой перегородке – повышенной на 56-е ППО в сравнении с таковыми у доношенных крыс. Особо обращает на себя внимание изменение в развитии нервных волокон стенки правого желудочка сердца, поскольку это наиболее иннервируемый отдел желудочков сердца, тогда как нервное сплетение межжелудочковой перегородки как у доношенных, так и у недоношенных грызунов выражено слабо. Снижение симпатической регуляции сердца может быть причиной снижения вариабельности сердечного ритма в покое, а также может вносить вклад в замедление восстановления сердечного ритма после физических нагрузок, наблюдаемых у преждевременно рожденных людей в возрасте 23–27 лет [7, 8]. Таким образом, снижение влияния симпатической части вегетативного отдела НС на сердце может быть причиной ограничения адаптации сердца при эмоциональном стрессе и физических нагрузках.

Относительные площади всех нервных волокон и постганглионарных симпатических нервных волокон в левом желудочке, а также межжелудочковой перегородке сердца недоношенных крыс на 180-е сут ППО соответствуют параметрам сердца доношенных крыс. Единственным отличием из изучаемых параметров иннервации сердца недоношенных крыс на 180-е сут ППО остается снижение относительной площади и доли симпатических постганглионарных волокон по отношению к общему количеству нервных волокон в сердечных нервных сплетениях стенки правого желудочка сердца (см. табл. 1).

Десимпатизация является закономерным возрастным изменением сердца [15]. У человека прогрессирующее снижение плотности симпатических постганглионарных нервных волокон стенки сердца начинается в 35–40 лет и сопровождается компенсаторным усилением экспрессии адренорецепторов в кардиомиоцитах и гладких миоцитах кровеносных сосудов сердца [19]. Следствием возрастной симпатической денервации является ослабление адаптивных эффектов симпатической части вегетативного отдела НС на сердце и усиление гуморальной регуляции сердца, которая на фоне иррегуляции адренорецепторов в миокарде не всегда носит адаптивно-трофический характер [19].

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, в сердце недоношенных животных и человека многие признаки старения сердца, такие как развитие гипертрофии и фиброза миокарда, митохондриальная дисфункция и высокий уровень окислительного стресса, появляются в подростковом и молодом возрасте [10, 11, 19]. Снижение доли симпатических постганглионарных нервных волокон в сердце недоношенных на 24 ч крыс в возрасте 180 сут ППО вписывается в концепцию раннего старения миокарда вследствие преждевременного рождения. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимо дальнейшее изучение иннервации сердца недоношенных крыс в динамике.

Полное понимание особенностей нервной регуляции сердца при преждевременном рождении требует рассмотрения всех звеньев и частей вегетативного отдела НС во взаимосвязи. Интерес представляет изучение структурно-функциональных характеристик не только периферических симпатических и парасимпатических нейронов, но и афферентных нейронов, а также структуры центральных сегментарных и надсегментарных центров вегетативного отдела НС. Немаловажно исследование экспрессии адрено- и холинорецепторов в сердце при преждевременном рождении. Кроме того, интересно соотношение влияния нервного и гуморального контроля сердца при преждевременном рождении.

Дисбаланс вегетативного влияния в сторону как усиления, так и угнетения тонуса симпатической части вегетативного отдела НС может быть звеном патогенеза заболеваний сердца [18, 20]. Нарушение у преждевременно рожденных детей вегетативного контроля сердца может быть причиной повышенного риска раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [4].

Заключение

Таким образом, в ходе постнатального морфогенеза у недоношенных на 24 ч крыс наблюдаются структурные отличия нервных сплетений сердца, которые в правом желудочке сохраняются, тогда как левом желудочке и межжелудочковой перегородке нивелируются к 180-м сут ППО. Меньшая плотность нервных волокон, а также нарушение баланса симпатической и парасимпатической иннервации сердца, наблюдаемые у недоношенных крыс до 180-х сут ППО, могут быть причиной нарушения вегетативной регуляции сердца.

Литература / References

1. Чумасов Е.И., Евлахов В.И., Коржевский Д.Э. Современные представления об иннервации сердца и ее участии в регуляции системной гемодинамики. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;11(1):9–14. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-1-9-14>
Chumasov E.I., Evlakhov V.I., Korzhevskii D.E. Current views on the cardiac innervation and its involvement in the regulation of systemic hemodynamics. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(1):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-1-9-14>
2. Янин В.Л., Соловьев Г.С., Углева Т.Н., Хадиева Е.Д., Бондаренко О.М., Сазонова Н.А. и др. Строение нефронов почек детей, рожденных в результате сверхранных преждевременных родов, в динамике постконцептуального возраста. *Научный медицинский вестник Югры*. 2020;4(26):24–33. <https://doi.org/10.25017/2306-1367-2020-26-4-24-33>
Yanin V.L., Soloviev G.S., Ugleva T.N., Khadiyeva E.D., Bondarenko O.M., Sazonova N.A. et al. The structure of the nephrons of the kidneys of premature infants with extremely and very low body weight, born as a result of very early preterm birth at the post-conceptual age. *Nauchnyj medicinskij vestnik Jugry*. 2020;4(26):24–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.25017/2306-1367-2020-26-4-24-33>
3. De Rogalski Landrot I., Roche F., Pichot V., Teyssier G., Gaspoz J.M., Barthelemy J.C. et al. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton. Neurosci.* 2007;136(1-2):105–109. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.04.008>
4. Yiallourou S.R., Witcombe N.B., Sands S.A., Walker A.M., Horne R.S. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early Hum. Dev.* 2013;89(3):145–152. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.09.009>
5. Dantas F.M.N.A., Magalhães P.A.F., Hora E.C.N., Andrade L.B., Sarinho E.S.C. Heart rate variability in school-age children born moderate-to-late preterm. *Early Hum. Dev.* 2024;189:105922. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105922>
6. Mathewson K.J., Van Lieshout R.J., Saigal S., Morrison K.M., Boyle M.H., Schmidt L.A. Autonomic functioning in young adults born at extremely low birth weight. *Glob. Pediatr. Health.* 2015;2:2333794X15589560. <https://doi.org/10.1177/2333794X15589560>
7. Haraldsdottir K., Watson A.M., Beshish A.G., Pegelow D.F., Palta M., Tetri L.H. et al. Heart rate recovery after maximal exercise is impaired in healthy young adults born preterm. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019;119(4):857–866. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04075-z>

8. Karvonen R., Sipola M., Kiviniemi A.M., Tikanmäki M., Järvelin M.R., Eriksson J.G. et al. Postexercise heart rate recovery in adults born preterm. *J. Pediatr.* 2019;214:89–95.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.056>
9. Berry M., Jaquiere A., Oliver M., Harding J., Bloomfield F. Preterm birth has sex-specific effects on autonomic modulation of heart rate variability in adult sheep. *PLoS One.* 2013;8(12):e85468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085468>
10. Sixtus R.P., Dyson R.M., Gray C.L. Impact of prematurity on lifelong cardiovascular health: structural and functional considerations. *NPJ Cardiovasc. Health.* 2024;1:2. <https://doi.org/10.1038/s44325-024-00002-0>
11. Ravizzoni Dartora D., Flahault A., Pontes C.N.R., He Y., Deprez A., Cloutier A. et al. Cardiac left ventricle mitochondrial dysfunction after neonatal exposure to hyperoxia: relevance for cardiomyopathy after preterm birth. *Hypertension.* 2022;79(3):575–587. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17979>
12. Dudley D.J., Branch D.W., Edwin S.S., Mitchell M.D. Induction of preterm birth in mice by RU486. *Biol Rep.* 1996; 55(5):992–995. <https://doi.org/10.1095/biolreprod55.5.992>
13. Baidoo N., Crawley E., Knowles C.H., Sanger G.J., Belai A. Total collagen content and distribution is increased in human colon during advancing age. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269689>
14. Чумасов Е.И., Алексеенко А.Л., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Исследование нервных аппаратов сердца и околосердечной области новорожденных крыс с помощью иммуногистохимических маркеров. *Международный вестник ветеринарии.* 2016;3:84–88. EDN: WNEAPP
- Chumasov Ye.I., Alekseenko A.L., Petrova Ye.S., Korzhevskiy D.E. Study of the nervous apparatus of the heart and pericardial region of newborn rats using immunohistochemical markers. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii.* 2016;3:84–88. (In Russ.). EDN: WNEAPP
15. Чумасов Е.И., Алексеенко А.Л., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Ис-
- следование нервных аппаратов сердца крыс различного возраста с помощью иммуногистохимических маркеров. *Международный вестник ветеринарии.* 2017;1:41–46. EDN: YIPFWZ
- Chumasov E., Alekseenko A., Petrova E., Korzhevsky D. Study of the nervous apparatus of the heart of rats of different age by immunohistochemical markers. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii.* 2017;1:41–46. EDN: YIPFWZ
16. Selig F.A., Tonolli E.R., Silva E.V., Godoy M.F. Heart rate variability in preterm and term neonates. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011;96(6):443–449. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000059>
17. Kim M.Y., Finch A.M., Lumbers E.R., Boyce A.C., Gibson K.J., Eiby Y.A. et al. Expression of adrenoceptor subtypes in preterm piglet heart is different to term heart. *PLoS One.* 2014;9(3):e92167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092167>
18. Швалев В.Н. Возрастные изменения нервного аппарата сердца и содержания в нем оксида азота в норме и при патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012;(2):94–99. (In Russ.). URL: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/940/896> (06.06.2025).
- Shvalev V.N. Age-related changes of nervous apparatus of heart and its nitric oxide content in health and disease. *Pacific Medical Journal.* 2012;(2):94–99. (In Russ.). URL: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/940/896> (06.06.2025).
19. Tang X., Li P.H., Chen H.Z. Cardiomyocyte senescence and cellular communications within myocardial microenvironments. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2020;11:280. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00280>
20. Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(1):180–188. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188>
- Osadchii O.E. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(1):180–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188>

Информация о вкладе авторов

Иванова В.В. – планирование эксперимента, проведение эксперимента, написание рукописи; Серебрякова О.Н. – иммуногистохимическое исследование; Ерохина А.В. – морфометрическое исследование; Никонова А.Д. – морфометрическое исследование; Горохова А.В. – статистическая обработка данных; Плешко Р.И. – написание введения, методическое консультирование; Мильто И.В. – критический анализ и редактирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Иванова Вера Владимировна, канд. биол. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: ivvera92@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2530-1112>.

Серебрякова Ольга Николаевна, ассистент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: oserebryakovan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2924-0724>.

Ерохина Александра Владимировна, лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: shura.erokhina.23@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0006-3109-1349>.

Никонова Анастасия Денисовна, лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, e-mail: nasty71103@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0007-7297-5033>.

Горохова Анна Владимировна, ассистент, кафедра морфологии и общей патологии СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: a.gorokhova3062@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>.

Плешко Раиса Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: raisap57@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8845-2086>.

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и общей патологии СибГМУ Минздрава России, Томск; заместитель директора по научной работе СБНЦ ФМБА, Северск, Россия, e-mail: milto_bio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

Information on author contributions

Ivanova V.V. – experiment planning and conducting, writing the manuscript; Serebryakova O.N. – immunohistochemical study; Erokhina A.V. – morphometric study; Nikonova A.D. – morphometric study; Gorokhova A.V. – statistical data processing; Pleshko R.I. – introduction writing, methodological consulting; Milto I.V. – critical analysis and editing of the manuscript.

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

Information about the authors

Vera V. Ivanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: ivvera92@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2530-1112>.

Olga N. Serebryakova, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: oserebryakovan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2924-0724>.

Alexandra V. Erokhina, Laboratory Assistant-Researcher, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: shura.erokhina.23@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0006-3109-1349>.

Anastasia D. Nikonova, Laboratory Assistant-Researcher, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: nasty71103@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0007-7297-5033>.

Anna V. Gorokhova, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: a.gorokhova3062@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>.

Raisa I. Pleshko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: raisap57@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8845-2086>.

Ivan V. Milto, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk; Deputy Director for Research, Seversk Biophysical Research Centre, Seversk, Russia, e-mail: milto_bio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

Received 13.05.2025;

review received 06.10.2025;

accepted for publication 29.10.2025.

Поступила 13.05.2025;
рецензия получена 06.10.2025;
принята к публикации 29.10.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-210-219>
УДК 616.132.2-005:616.127-073.75

Использование дополнительных параметров перфузионной сцинтиграфии миокарда в выявлении многососудистого поражения коронарных артерий (клинический случай)

Шипулин В.В., Мочула А.В., Завадовский К.В.

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

Аннотация

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) входит в диагностический алгоритм у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (КА) данный метод может продемонстрировать ложноотрицательный результат, что в случае низкой предтестовой вероятности ИБС и невыраженной симптоматики может привести к ошибкам в диагностической тактике. Представленный клинический случай демонстрирует важность анализа дополнительных параметров ПСМ на примере пациента с многососудистым поражением КА и феноменом сбалансированной ишемии, при котором перфузия левого желудочка (ЛЖ) имеет практически нормальный вид. У пациента 58 лет основные жалобы на одышку и подъемы артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. Расчетная предтестовая вероятность ИБС составила 20%. Электрокардиография (ЭКГ) в покое, эхокардиография (ЭхоКГ) не продемонстрировали значимых отклонений от нормы. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению пациентов со стабильной ИБС, пациент был направлен на неинвазивное нагрузочное тестирование – ПСМ. По результатам исследования, размер преходящего дефекта перфузии равнялся 3% от площади ЛЖ, что определяется как умеренный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС). Однако при расширенном анализе данных ПСМ, таких как индекс транзитной ишемической дилатации, стресс-индуцированная динамика фракции выброса (ФВ) ЛЖ, подвижности стенки и механической диссинхронии ЛЖ, а также наличие коронарного кальция позволили заподозрить у пациента многососудистое поражение КА, что явилось поводом для проведения коронарографии и последующей реваскуляризации.

Ключевые слова:	перфузионная сцинтиграфия миокарда; многососудистое поражение коронарных артерий; сбалансированная ишемия.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	пациент подписал добровольное информированное согласие на проведение исследований.
Для цитирования:	Шипулин В.В., Мочула А.В., Завадовский К.В. Клинический случай использования дополнительных параметров перфузионной сцинтиграфии миокарда в выявлении многососудистого поражения коронарных артерий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):210–219. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-210-219

Additional parameters of myocardial perfusion imaging in the detection of multivessel coronary artery lesions (case report)

Shipulin V.V., Mochula A.V., Zavadovsky K.V.

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

Myocardial perfusion imaging is included in the diagnostic algorithm in management of chronic coronary syndromes. However, in patients with multivessel coronary artery disease (CAD) this method can demonstrate false-negative result, which, in case of low pre-test probability of CAD and mild symptomatology, can lead to errors in diagnostic tactics. The presented clinical case demonstrates the significance of analysis of additional parameters of myocardial perfusion imaging on the example of a patient with multivessel coronary artery disease and the phenomenon of balanced ischemia, in which the left ventricular perfusion has an almost normal perfusion. A 58-year-old patient has main complaints of dyspnea and blood pressure elevations up to 170/100 mmHg. The calculated pre-test probability of coronary heart disease was 20%. Rest ECG, echocardiography showed no significant abnormalities. According to the guidelines for diagnostics and treatment of patients with stable ischemic heart disease, the patient was referred for noninvasive stress testing - myocardial perfusion scintigraphy. According to the study results, the size of reversed perfusion defect was 3% of the left ventricle, which is defined as a moderate risk of adverse cardiovascular events. However, extended analysis of myocardial perfusion data, such as transient ischemic dilatation index, stress-induced dynamics of left ventricular ejection fraction, wall motion and mechanical dyssynchrony of the left ventricle, as well as the presence of coronary calcium allowed to suspect multivessel coronary artery disease in the patient, which was the reason for coronarography and subsequent revascularization.

Keywords:	myocardial perfusion imaging; multivessel coronary artery disease; balanced ischemia.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the patient gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Shipulin V.V., Mochula A.V., Zavadovsky K.V. Additional parameters of myocardial perfusion imaging in the detection of multivessel coronary artery lesions (case report). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4): 210–219. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-210-219

Введение

Термин «многососудистое поражение коронарных артерий» применяется при атерогенном сужении просвета двух или более коронарных артерий (КА) как минимум на 70% либо при сужении одной артерии на 70% в сочетании со стенозом ствола левой КА на 50% и более [1]. Пациенты с многососудистым поражением КА относятся к группе повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [2–4]. Согласно рекомендациям, в диагностике и стратификации риска таких пациентов важную роль играют функциональные методы исследования, в том числе перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) [3, 4]. Однако при многососудистом поражении КА ПСМ может демонстрировать некорректные результаты вследствие феномена «сбалансированной ишемии», при котором можно наблюдать несоответствие выраженности нарушения перфузии и поражения коронарного русла [5, 6]. Данное явление возникает вследствие того, что ПСМ оценивает снижение перфузии относительно участка левого желудочка (ЛЖ) с наибольшим накоплением радиофармпрепарата (РФП). В случаях, когда накопление снижено равномерно

по всему ЛЖ, ПСМ может демонстрировать ложноотрицательный результат. Однако на сегодняшний день анализ ПСМ не ограничивается лишь полуколичественной (визуальной) оценкой накопления индикатора в стенках ЛЖ. ЭКГ-синхронизация позволяет анализировать систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, его объемы и синхронность сокращения, а сопоставление объемов полости на фоне функционального покоя и при постнагрузочном исследовании дает возможность заподозрить субэндокардиальную ишемию и постишемический стэндинг [7, 8]. Совместный анализ данных показателей позволяет предположить у пациента наличие трехсосудистого поражения КА.

Описание клинического случая

Пациент П. в возрасте 58 лет обратился с жалобами на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, неопределенный дискомфорт в грудной клетке без четкой связи с физической нагрузкой, повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. Превалирующими со слов пациента являлись жалобы на одышку, которую он купировал прекращением нагрузки.

Anamnesis morbi

Продолжительность жалоб около 3 лет. К врачу не обращался, амбулаторно не обследовался. В последний год отмечает усиление одышки и учащение болей, неконтролируемое повышение АД. Обратился к кардиологу. После первичного приема было назначено дообследование, рекомендован прием гипотензивных препаратов.

Anamnesis vitae

Без значимых событий. Стаж курения: 40 лет. Алкоголь: до 3 раз в неделю.

Семейный анамнез: отец умер от острого инфаркта миокарда в возрасте 58 лет. Хронические заболевания и операции. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический тонзиллит, ремиссия. Микродискэктомия (2015).

Терапия

Аспирин – 75 мг, аторвастатин – 80 мг, бисопролол – 5 мг, периндоприл – 5 мг, эплеренон – 25 мг, эмпоглифозин – 10 мг, ревроксабан – 2,5 мг 2 р/сут, кординик – 20 мг 2 р/сут.

Объективное обследование

Общий осмотр: состояние удовлетворительное, рост – 164 см, масса тела – 90 кг, индекс массы тела – 33,5 (ожирение 1-й степени); подкожно-жировой слой развит избыточно, преимущественно на животе. Органы дыхания: частота дыхательных движений – 17 в мин. Сердечно-сосудистая система: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 уд/мин. Акцент II тона над аортой. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаков на обеих руках. АД – 143/95 мм рт. ст. Органы брюшной полости: без особенностей.

Данные лабораторных и инструментальных методов на момент поступления

Общий анализ крови, коагулограмма: без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: глюкоза: 5,28 ммоль/л (3,80–6,10); мочевины: 5,70 ммоль/л (2,20–7,20); креатинин: 101,00 мкмоль/л (62,00–106,00); мочевая кислота: 410,0 мкмоль/л (210,0–420,0); билирубин общий: 15,20 мкмоль/л (1,00–21,00); АСТ: 29,00 ед/л (0,00–37,00); АЛТ: 31,00 ед/л (0,00–42,00); креатинкиназа: 132,0 ед/л (24,0–171,0); креатинкиназа-МВ: 20,0 ед/л (0,0–25,0); ЛПВП: 1,12 ммоль/л (более 1,00); ЛПНП: 1,6 ммоль/л (менее 3,0); холестерин: 3,52 ммоль/л (3,50–5,20); триглицериды: 1,700 ммоль/л (0,150–1,700); кальций общий: 2,49 ммоль/л (2,15–2,57); калий в сыворотке: 4,45 ммоль/л (3,50–5,10); натрий в сыворотке: 144,0 ммоль/л (136,0–145,0); магний: 0,89 ммоль/л (0,66–1,07); СРБ: 1,7 мг/л (0,0–5,0).

Общий анализ мочи: эритроциты – 7–9 в п/з, эпителий 2–3 в п/з, лейкоциты – 1–2 в п/з, слизь – 1 (+).

Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты – 9050 кл/мл, лейкоциты – 400 кл/мл, цилиндры – 0 кл/мл.

Биохимический анализ крови: мочевины – 9,4 ммоль/л, креатинин – 124 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 39 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ).

Исходная электрокардиограмма (ЭКГ) без выраженных изменений: ЧСС – 69 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, переходная зона V3–V4, умеренные нарушения процессов реполяризации миокарда нижней, переднебоковой стенок ЛЖ (рис. 1А).

Эхокардиография (ЭхоКГ): камеры сердца не расширены (конечно-диастолический объем (КДО) – 114 мл). Гипертрофии нет. Небольшое ремоделирование ЛЖ. Общая сократимость желудочков в норме (фракция выброса (ФВ) – 69%). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция (замедление расслабления миокарда). Уплотнение стенки аорты. Клапаны без изменений, функционируют нормально. Систолическое давление в правом желудочке не изменено. В полости перикарда жидкости нет. Гипертрофия ЛЖ.

Предтестовая вероятность ИБС составляет 20%. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по ведению стабильной ИБС [3], пациент был направлен на проведение ПСМ с нагрузочной пробой. Ввиду невозможности достижения пациентом целевой ЧСС на велоэргометре вследствие мышечной слабости и отсутствия противопоказаний был проведен стресс-тест, включавший введение натрия аденозинтрифосфата (АТФ) в дозе 140 мкг/кг/мин на протяжении 4 мин. Стресс-тест выполняли натошак. Продукты, содержащие кофеин, а также производные метилксантинов, исключали за 24 ч до исследования. Введение АТФ проводили под контролем АД и ЭКГ в 12 стандартных отведениях перед исследованием, во время введения стресс-агента и после окончания стресс-теста до возвращения показателей к исходным цифрам [8]. Инъекцию РФП (^{99m}Tc-МИБИ в дозе 370 МБк) осуществляли в конце 2-й мин.

Через 60 мин после введения РФП проводили исследование перфузии миокарда на гамма-камере Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл; 40% от R-R интервала – окно принятия цикла). Запись была выполнена с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора (Multi-Pinhole collimator) в 19 проекций в матрицу 32 × 32 пикселя (размер пикселя – 4 мм). Центр энергетического окна устанавливается на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметричной и составляла 20%.

Для коррекции аттенуации выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки. Напряжение на трубке составляло 120 кВ, сила тока – 20 мА; время ротации трубки – 0,8 с; питч – 0,969 : 1. Изображения реконструировали с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации.

Изображения реконструировали на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Компьютерную обработку полученных данных производили при помощи программного обеспечения Corridor4DM (4DM, Invia Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, MI, USA). Анализ локальных нарушений перфузии ЛЖ выполняли визуально, а также с применением стандартных индексов. Полуколичественный способ оценки производили с использованием 5-балльной шкалы, где: 0 – нормальное накопление РФП в миокарде; 1 – аккумуляция РФП 50–69% от максимального включения в миокард; 2 – незначительно (умеренно) выраженные дефекты перфузии (30–49%) от максимального включения РФП в миокард; 3 – значительно выраженные дефекты перфузии (10–29% от максимального включения РФП в миокард), 4 – отсутствие или очень незначительное включение индикатора в миокард (< 10%). На основании этого оценивали следующие показатели: SSS – суммарный

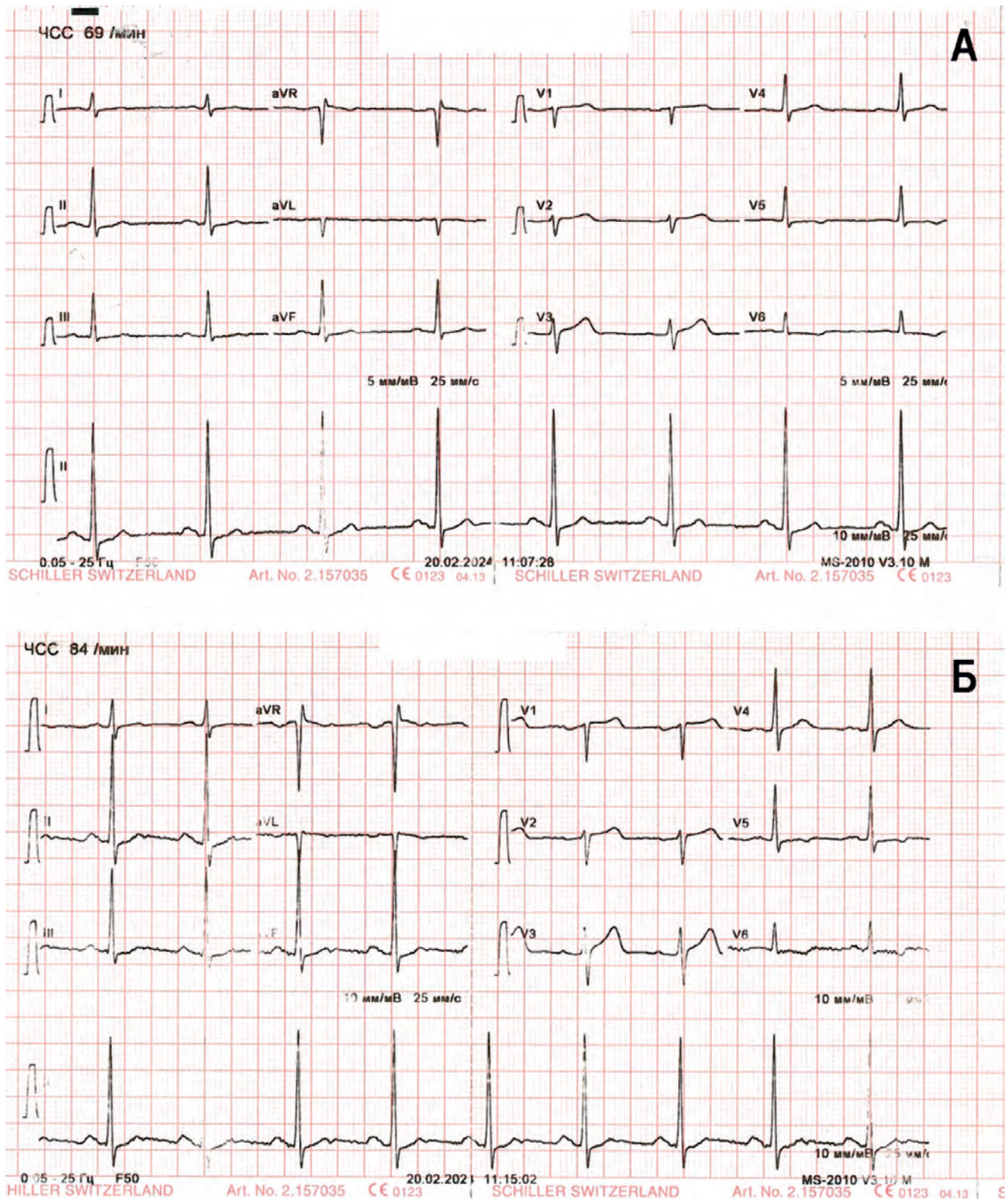


Рис. 1. А – ЭКГ в покое, Б – ЭКГ на пике нагрузочного теста
Fig. 1. А – ECG at rest, Б – ECG at the peak of the stress test

индекс нарушения перфузии на нагрузке; SRS – суммарный индекс нарушения перфузии в покое; SDS – дефекты перфузии, проходящие в покое [8].

Стресс-тест с АТФ был характеризуем как нормальный (рис. 1Б).

По результатам постнагрузочного исследования был

выявлен дефект перфузии, составляющий 4 балла, что соответствует 6% от площади миокарда ЛЖ. Все дефекты накопления РФП носили легкий характер (1 балл). Пациент был направлен на исследование в состоянии функционального покоя, которое было выполнено на следующий день с аналогичными параметрами.

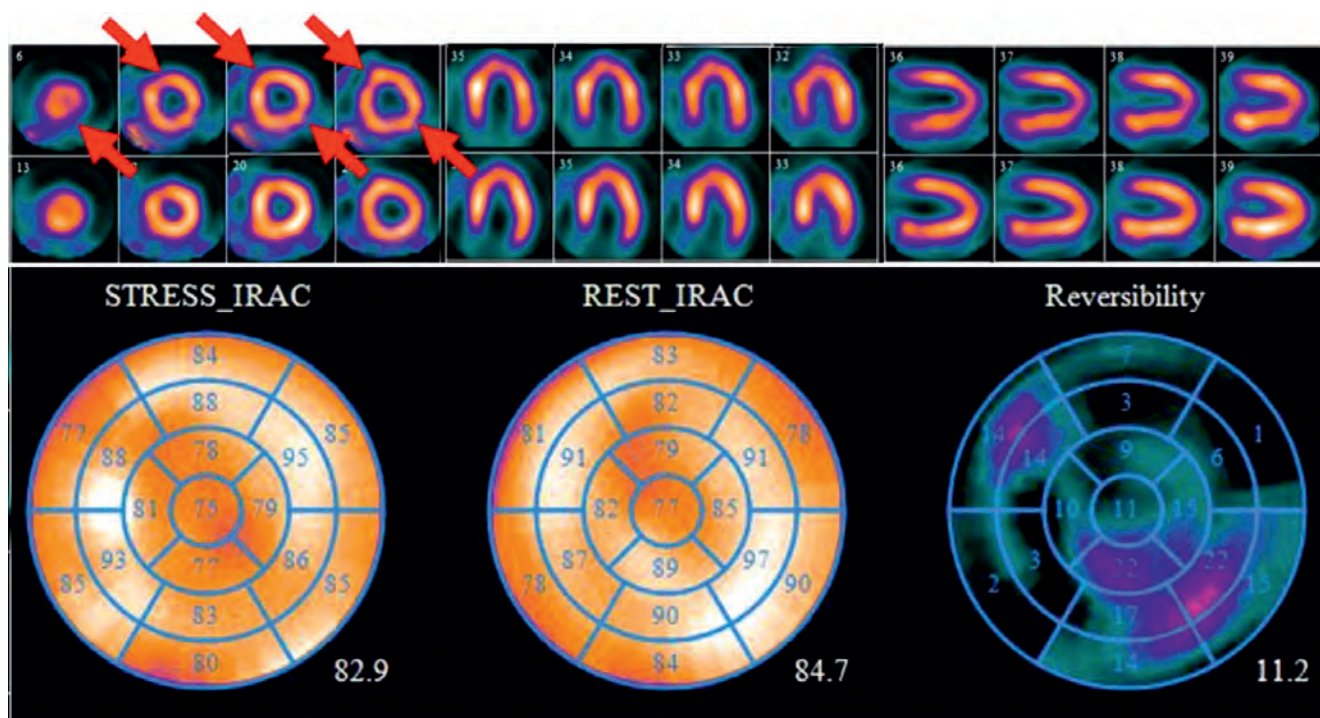


Рис. 2. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда. На постнагрузочных изображениях отмечается легкая гипоперфузия апикальных отделов передней и задней стенок, средних отделов передне-перегородочной и заднебоковой областей ЛЖ. На изображениях в покое остается дефект накопления РФП в апикальных отделах передней стенки и средних отделах передне-перегородочной области. Стресс-индуцированная ишемия в апикальных отделах задней стенки и средних отделах заднебоковой области ЛЖ (3%)

Fig. 2. Results of myocardial perfusion imaging. Poststress images show mild hypoperfusion of apical segments of the anterior and posterior walls, middle segments of the anteroposterior and posterolateral regions of LV. On resting images, there remains a defect of radiopharmaceutical accumulation in apical segments of the anterior wall and middle segments of the anteroposterior region. Stress-induced ischemia in the apical sections of the posterior wall and middle sections of the posterolateral region of LV (3%)

По результатам двухдневного исследования был определен комбинированный дефект перфузии, включавший приходящий дефект в апикальных отделах задней стенки и заднебоковой области (3%), а также стабильный дефект перфузии в апикальных отделах передней стенки и средних отделах передне-перегородочной области ЛЖ (3%) (рис. 2).

При анализе ЭКГ-синхронизированных серий изображений было выявлено постнагрузочное падение ФВЛЖ на 9% (с 65 до 56%) за счет увеличения конечно-систолического объема (КСО) (с 34 до 44 мл), снижение подвижности в бассейне передней нисходящей артерии (ПНА) (с 6,2 до 5,6 мм), появление зон гипокинеза в бассейне кровоснабжения ПНА и правой коронарной артерии (ПКА), увеличение показателей механической диссинхронии ЛЖ (ширина фазовой гистограммы с 22 до 30%; стандартное отклонение фазовой гистограммы с 5,6 до 7,3%) (рис. 3).

Индекс транзиторной ишемической дилатации (TID) равнялся 1,2. При визуальном анализе бесконтрастных изображений коррекции аттенуации были выявлены протяженные кальцинированные бляшки в проксимальном (пр/с) и среднем сегментах (ср/с) ПНА, в проксимальном сегменте огибающей артерии (ОА), а также локальные бляшки в пр/с, ср/с и дистальном сегменте (дист/с) ПКА, что соответствует CAC-DRS V3N3 (высокий риск развития сердечно-сосудистых событий).

На основании жалоб, заключения ПСМ было принято решение направить пациента на инвазивную коронароангиографию. Согласно результатам коронароангиографии, выявлено многососудистое поражение КА: ствол левой коронарной артерии – 50%, пр/с ПКА – 70%, ср/с ПКА – 50%, пр/с ПНА – 70%, дист/с ПНА – 70%, пр/с ОА – 60%,

задняя межжелудочковая ветвь (от ОА) – 95% (рис. 5). Тип кровоснабжения – сбалансированный. SYNTAX Score 34 балла. Пациент был направлен на плановое аортокоронарное шунтирование.

Обсуждение

В данной статье на клиническом примере иллюстрируется важность комплексной оценки данных ЭКГ-синхронизированной ПСМ в целях корректной стратификации риска пациентов со стабильной ИБС.

ПСМ – широко распространенный метод, позволяющий визуализировать начальные звенья ишемического каскада. Его применение является частью алгоритма первичной диагностики и стратификации риска пациентов со стабильной ИБС. Однако единственным критерием установки уровня риска наступления сердечно-сосудистых событий является размер дефекта перфузии, где наличие ишемии 1–10% от площади миокарда ЛЖ характеризует пациентов умеренного риска, а больше – высокого риска [3, 4]. Так как ПСМ основана на оценке аккумуляции индикатора относительно области с максимальным накоплением, если перфузия снижена равномерно, может быть получен ложноотрицательный результат (практически нормальная перфузия) [5], как и было в нашем случае. Так, R. Nakanishi и соавт. [6] показали, что из 580 пациентов с нормальной перфузией по данным ПСМ (SSS < 4) 7,2% имели многососудистое поражение КА.

Таким образом, очевидной является необходимость использования дополнительных визуальных и количественных критериев, позволяющих стратифицировать риск пациента и заподозрить наличие многососудистого

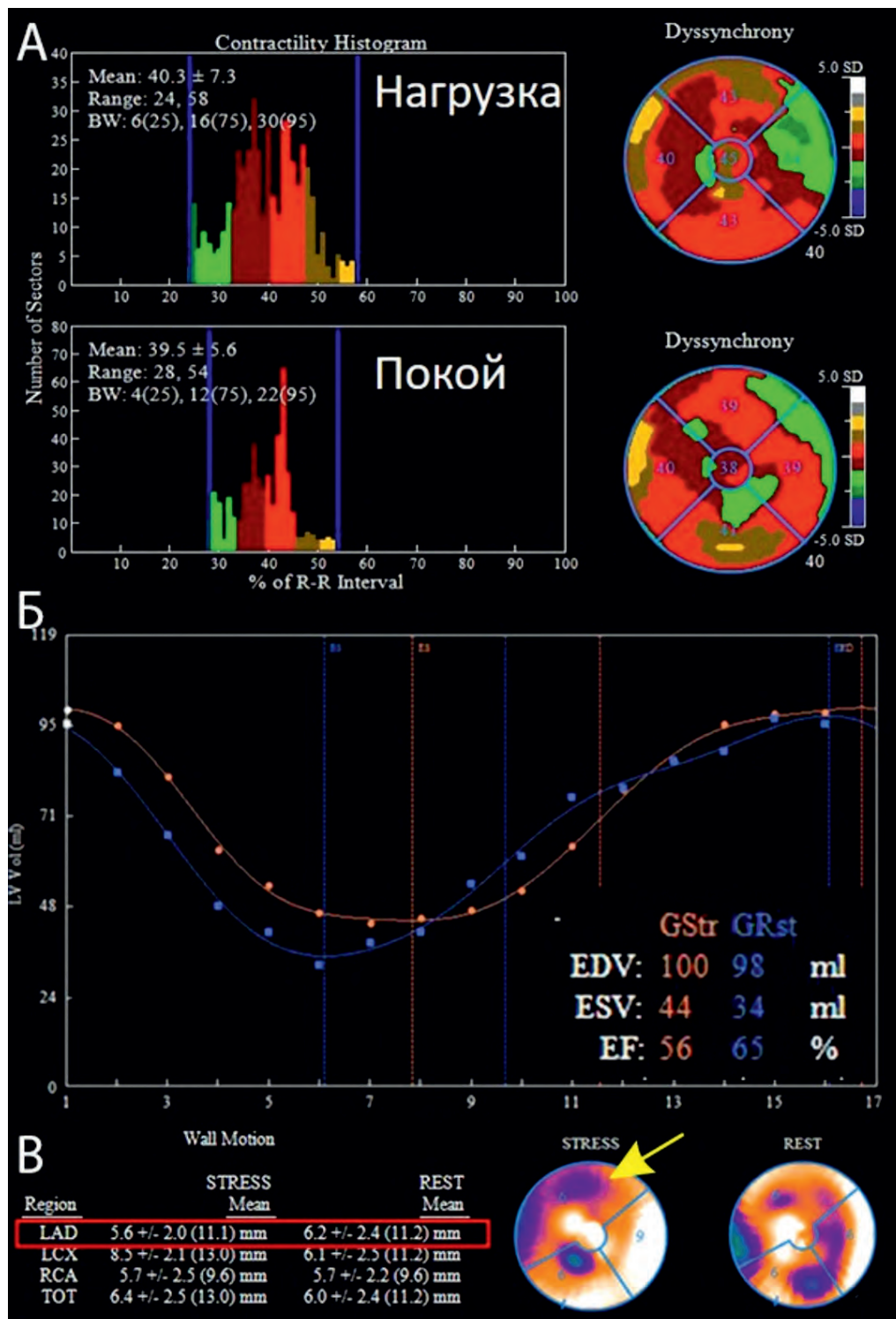


Рис. 3. Показатели ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда. А – показатели механической диссинхронии: отмечаются исходно высокие значения механической диссинхронии, а также стресс-индуцированное увеличение диссинхронии; Б – кривая изгнания наполнения, объемы и фракция выброса ЛЖ: отмечается стресс-индуцированное снижение ФВЛЖ и увеличение КСО ЛЖ; В – показатели подвижности стенки ЛЖ по сосудистым регионам: отмечается стресс-индуцированное снижение подвижности в бассейне кровоснабжения ПНА

Fig. 3. Gated myocardial perfusion images. A – Indices of mechanical dyssynchrony: baseline high values of mechanical dyssynchrony and stress-induced increase of dyssynchrony are noted; B – filling curve, volumes and LV ejection fraction: stress-induced decrease of LV ejection fraction and increase of LV end systolic volume are noted; C – indices of LV wall motion by vascular regions: stress-induced decrease of wall motion in the left anterior descending artery region is noted.

поражения КА при проведении ПСМ. К таким критериям относятся индекс транзиторной ишемической дилатации (TID), данные, полученные при ЭКГ-синхронизации (исходно низкая ФВЛЖ, а также ее снижение при постнагру-

зочном исследовании; увеличение объемов ЛЖ; нарушение локальной сократительной функции; увеличение показателей механической диссинхронии), а также данные о наличии кальциноза КА [8].

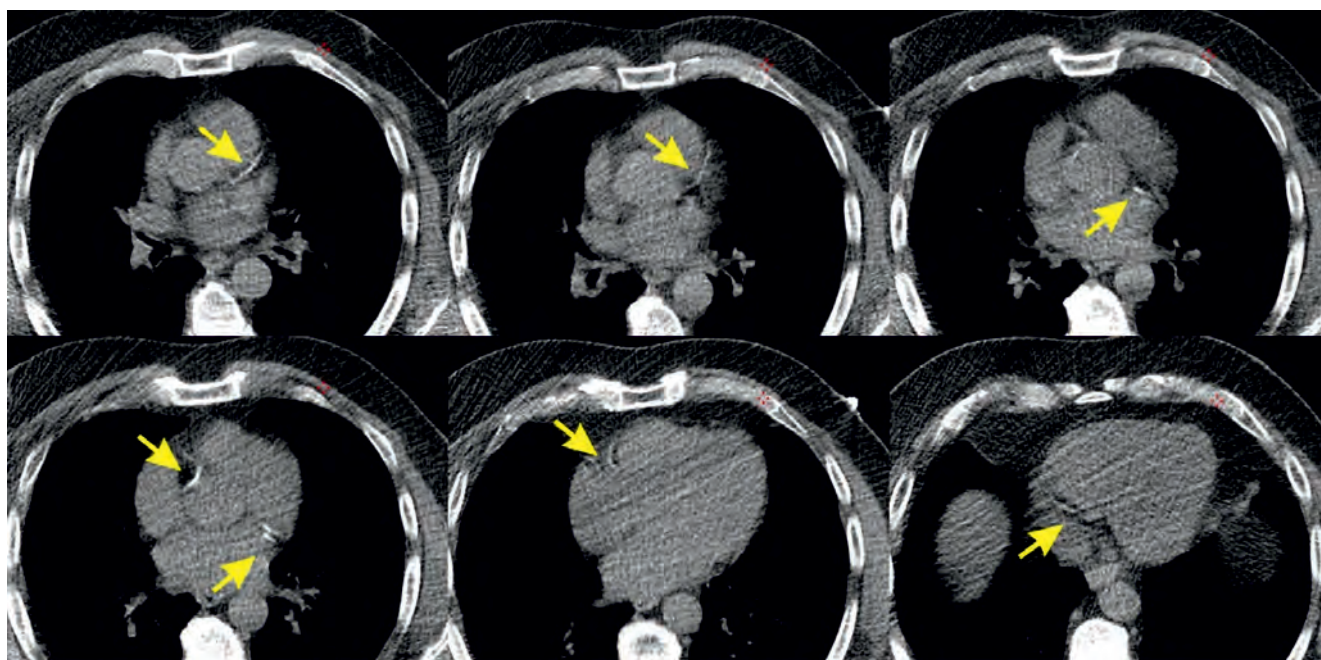


Рис. 4. Анализ коронарного кальция по изображениям КТ-аттенюации. Кальцинированные бляшки в проксимальном и среднем сегментах ПНА, проксимальном сегменте ОА, а также локальные бляшки в пр/с, ср/с и дист/с ПКА

Fig. 4. Coronary calcium analysis from CT-attenuation images. Calcified plaques in the proximal and middle segments of the LAD, proximal segment of the LCx, as well as plaques in the all RCA segments

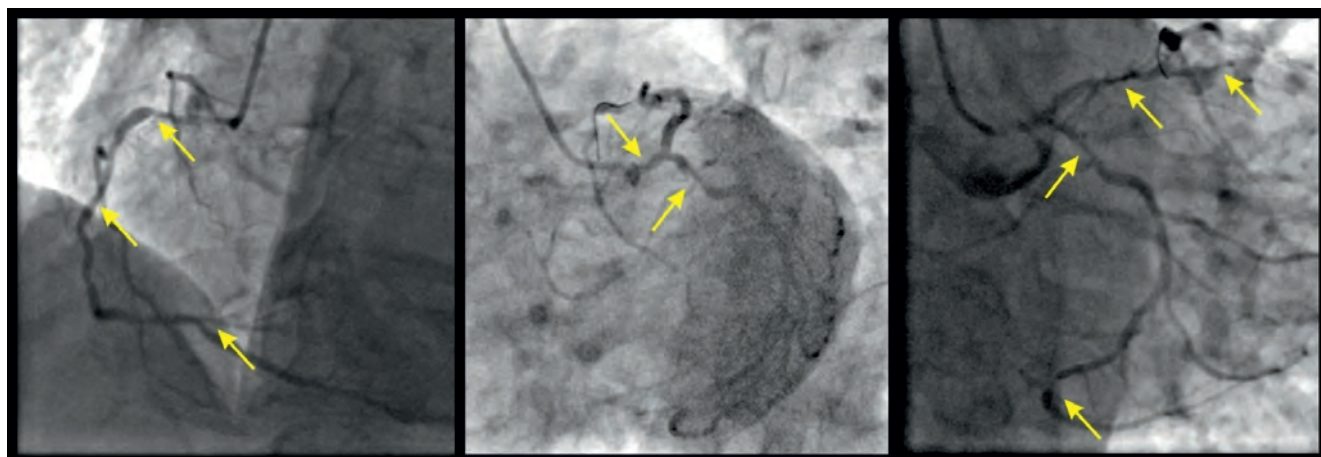


Рис. 5. Результаты коронароангиографии

Fig. 5. Coronary angiography results

Индекс транзитной ишемической дилатации может быть оценен на изображениях без ЭКГ-синхронизации. Он представляет собой отношение размера полости ЛЖ при постнагрузочном исследовании к размеру полости ЛЖ при исследовании в покое на исследованиях без ЭКГ-синхронизации [9]. Пороговое значение TID, по данным разных исследований, разнится, но в основном не превышает 1,15–1,18 [9, 10]. Увеличение полости ЛЖ, выраженное таким образом, может отражать глобальную субэндокардиальную ишемию или снижение сократительной функции ЛЖ после нагрузки – постстрессовый станинг. Анализ регистра REFINE SPECT (включающий 16 578 пациентов) продемонстрировал, что у пациентов с ишемией уже на уровне 5–9% от площади ЛЖ и повышением TID, риск наступления неблагоприятных исходов был аналогичен пациентам с нарушениями перфузии больше 10% [10].

Для оценки таких параметров, как ФВ, объем ЛЖ,

диастолическая функция и механическая диссинхрония необходимо проведение исследования в ЭКГ-синхронизированном режиме. В процессе исследования каждый R-R интервал, фиксируемый электрокардиографом, разделяется на заданное количество равных временных фрагментов (фреймов), каждый из которых соответствует одному кадру сцинтиграммы. Минимальное количество фреймов, необходимое для получения информации о сократительной функции сердца, равняется восьми. Однако для более точного расчета как систолических, так и диастолических показателей необходимо использование как минимум 16-кадровой записи, так как 8-кадровая модель имеет меньшее временное разрешение. Полученные таким образом показатели оказываются заниженными относительно 16-кадровой записи, в то время как использование большего количества кадров ведет либо к существенному снижению счета импульсов на проекцию, либо к значительному увеличению

времени исследования. Кроме того, 8-кадровая запись не позволяет получить информацию о скоростных показателях изгнания и наполнения ЛЖ, что может являться вспомогательной диагностической информацией. Тем не менее, с учетом того, что оптимальное время записи одной проекции составляет 25–30 с на проекцию, 8-кадровое исследование позволяет значительно сократить время пребывания пациента на столе и получить минимально необходимую информацию о сократимости. При этом если основные параметры инотропной функции ЛЖ (КДО, КСО, ФВ) допускают снижение времени записи на проекцию до 15 с без статистически значимых изменений [8], то показатели механической диссинхронии начинают значительно меняться при укорочении времени уже на 20–40% [8]. При применении гамма-камер с CZT детекторами время исследования может быть сокращено до 4–8 мин без снижения качества изображения [8, 11]. В процессе сбора информации для каждой проекции формируется усредненный («представительный») сердечный цикл, из которого выделяют конечно-систолические и конечно-диастолические кадры. Конечно-систолический кадр определяется как сцинтиграмма сердечного цикла с максимальным значением плотности сцинтилляционного счета на 1 ячейку матрицы, и, наоборот, на конечно-диастолическом кадре значение этого показателя будет минимальным [8].

Одним из наиболее признанных критериев распространенного поражения КА является отрицательная динамика ФВЛЖ после нагрузки [4, 8]. Снижение ФВЛЖ на 5% и более, а также увеличение КСО после нагрузки могут быть свидетельством постнагрузочного стэндинга [8], что является естественной защитой миокарда от ишемии путем снижения потребности в кислороде [12].

Нарушение локальной подвижности стенки также может быть следствием сниженной перфузии. Причем при выраженном поражении коронарного русла нарушения подвижности могут возникать уже в состоянии покоя [13]. В упомянутом выше исследовании данных регистра REFINE SPECT у пациентов с ишемией уже на уровне 5–9% при наличии стресс-индуцированных нарушений подвижности стенки ЛЖ также значительно повышался риск развития НССС [10].

Механическая диссинхрония, оцененная посредством ПСМ, является наиболее «молодым» дополнительным показателем ПСМ [14]. Она оценивает временную однородность сократительной деятельности ЛЖ посредством фазового анализа. Результаты анализа представляются фазовой гистограммой. Наиболее часто используемые характеристики фазовой гистограммы – ширина (phase histogram bandwidth, HBW), стандартное отклонение (phase standard deviation, PSD) и энтропия (phase entropy, PE) [11, 14, 15]. Увеличение механической диссинхронии при постнагрузочном исследовании позволяло выявить многососудистое поражение КА с чувствительностью до 74% и специфичностью до 91%, тогда как показатели перфузии ($SSS \geq 9$) имели чувствительность 84% и специфичность 53%. Другая группа исследователей продемонстрировала взаимосвязь между механической диссинхронией и постстрессовым стэндингом [16].

Для ЭКГ-синхронизированных исследований крайне важным условием является качественная ЭКГ-синхронизация. Настройки ЭКГ-триггера для каждого пациента должны быть проверены либо по монитору осциллоскопа, либо по распечатке ЭКГ. При этом врач-радиолог дол-

жен убедиться в том, что прибор адекватно фиксирует комплексы QRS с мономорфным зубцом R и свободной от артефактов изолинией.

В большинстве случаев оптимальным расположением электродов, позволяющим получить наиболее четкий сигнал, является следующее: отрицательный электрод (обычно отведение с правой руки) фиксируется непосредственно под правой ключицей по среднеключичной линии; положительный электрод (обычно отведение с левой руки) – выше реберного края, на 2–4 см ниже позиций V4, V5 или V6; заземляющий электрод – в той же позиции, только с правой стороны. Следует проявлять внимательность при подготовке места фиксации электродов.

При затруднениях, связанных с идентификацией зубца R, рекомендуется использовать ЭКГ в 12 стандартных отведениях, что может быть полезно в планировании размещения электродов для синхронизации. Обычно изменение расположения положительного электрода (отведение с левой руки) является единственным требуемым действием для фиксации (определения) ЭКГ-сигнала.

Провода, соединяющие электроды и ЭКГ-триггер, не должны касаться элементов гамма-камеры как при планировании исследования, так и при его проведении. Кроме того, желательно избегать натяжения проводов. Несоблюдение этих условий может привести к потере сигнала во время сбора данных или к появлению артефактов. Неисправность триггера, создающая большую задержку между появлением комплекса QRS и генерацией выходного сигнала к гамма-камере, может неблагоприятно повлиять на построение кривой объема желудочков, привести к снижению статистики (плотности сцинтилляционного счета) и неоправданно удлинить время исследования. В идеале ЭКГ-триггеры должны периодически проверяться и тестироваться при помощи коммерчески доступных динамических фантомов.

Неотъемлемым условием получения качественного ЭКГ-синхронизированного изображения является относительно одинаковая продолжительность зарегистрированных сердечных сокращений. Такая однородность достигается с помощью фильтра, исключающего из записи циклы, продолжительность которых более чем на 20–30% отличается от величины заданного интервала R-R. Окно принятия для RR-интервала обычно устанавливается в рамках ± 10 –15%. При этом в случае появления R-R интервала, выходящего за предварительно заданные пределы, все последующие сокращения отбраковываются вплоть до нормализации сердечного ритма.

Определение коронарного кальция является чрезвычайно полезной опцией как самостоятельное исследование, так и как дополнение к ПСМ. В последней версии клинических рекомендаций по диагностике и ведению пациентов со стабильной ИБС определение коронарного кальция выделено в отдельный шаг, который значительно влияет на стратификацию риска [4]. На сайте National Center for Biotechnology Information (Pubmed) найдено 65 результатов по запросу Coronary Artery Calcium Score с фильтром «метаанализ». Уровень доказательности у данного показателя в аспекте влияния на прогноз у пациентов с ИБС 1А [4]. При отсутствии отдельного исследования уровня коронарного кальция и невозможности произвести подсчет индекса Агатстона возможно использование шкалы CAC-DRS, которая позволяет визуально определить степень вовлеченности коронарного русла в атеросклеротический процесс и оценить риск [17].

В данном случае имели место постнагрузочное падение ФВЛЖ на 9%, повышение TID до 1,2, снижение подвижности стенки в бассейне передне-нисходящей артерии и увеличение механической диссинхронии после нагрузки. Кроме того, при анализе уровня коронарного кальция зарегистрирован высокий риск развития НССС у пациента, что также входило в диссонанс с показателями стандартной перфузии, демонстрировавшей минимальные нарушения кровоснабжения с стресс-индуцированную ишемию на уровне 3% от площади ЛЖ.

Заключение

Расширенный анализ данных ЭКГ-синхронизированной перфузионной скintiграфии миокарда способствует выявлению пациентов с многососудистым поражением КА. Данный подход незначительно увеличивает время обработки и составления заключения, однако существенно увеличивает потенциальную пользу от исследования и позволяет с большей точностью произвести стратификацию риска пациентов на этапе обследования.

Литература / References

1. Bryer E., Stein E., Goldberg S. Multivessel coronary artery disease: The limitations of a "One-Size-Fits-All" approach. *Mayo. Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2020;4(6):638–641. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo>
2. Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А., Сирота Д.А., Крестьянинов О.В. Многососудистое поражение коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состояние проблемы и пробелы в доказательности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):28–34. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34>
Obedinskiy A.A., Obedinskaya N.R., Nikitin N.A., Sirota D.A., Krestyaninov O.V. Multivessel coronary bed lesion in patients with stable coronary artery disease: Current state of the problem and gap in evidence. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34>
3. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г., Алехин М.Н. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>
Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., Akchurin R.S., Alekhan B.G. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>
4. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., Rossello X., Adamo M., Ainslie J. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
5. Perdoncin M., Ezech E., Panta U.R., Mader J. Negative stress test is not always negative: revisiting the clinical implications of balanced ischemia. *Cureus*. 2022;14(10):e30285. <https://doi.org/10.7759/cureus.30285>
6. Nakanishi R., Gransar H., Slomka P., Arsanjani R., Shalev A., Otaki Y. et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(3):530–541. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0150-3>
7. Czaja M.Z., Wygoda Z., Duszańska A., Szczurba D., Glowacki J., Gąsior M. et al. Myocardial perfusion scintigraphy – interpretation of gated imaging. Part 2. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2018;15(1):49–56. <https://doi.org/10.5114/kitp.2018.74676>
8. Dorbala S., Ananthasubramanian K., Armstrong I.S., Chareonthaitawee P., DePuey E.G., Einstein A.J. et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J. Nucl. Cardiol.* 2018;25(5):1784–1846. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1283-y>
9. Alama M., Labos C., Emery H., Iwanochko R.M., Freeman M., Husain M. et al. Diagnostic and prognostic significance of transient ischemic dilation (TID) in myocardial perfusion imaging: A systematic review and meta-analysis. *J. Nucl. Cardiol.* 2018;25(3):724–737. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1040-7>
10. Miller R.J.H., Hu L.H., Gransar H., Betancur J., Eisenberg E., Otaki Y. et al. Transient ischaemic dilation and post-stress wall motion abnormality increase risk in patients with less than moderate ischaemia: analysis of the REFINE SPECT registry. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21(5):567–575. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez172>
11. Shipulin V.V., Andreev S.L., Pryakhin A.S., Mochula A.V., Maltseva A.N., Sazonova S.I. et al. Low-dose dobutamine stress gated blood pool SPECT assessment of left ventricular contractile reserve in ischemic cardiomyopathy: a feasibility study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022;49(7):2219–2231. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05714-y>
12. Hida S., Chikamori T., Tanaka H., Igarashi Y., Shiba C., Hatano T. et al. Postischemic myocardial stunning is superior to transient ischemic dilation for detecting multivessel coronary artery disease. *Circ. J.* 2012;76(2):430–438. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0946>
13. Liu B., Yu W., Wang J., Shao X., Zhang F., Yang M. et al. Incremental value of regional wall motion abnormalities for detecting obstructive coronary artery disease by rest-only electrocardiogram-gated single-photon emission computerized tomography myocardial perfusion imaging in suspected coronary artery disease patients. *Nucl. Med. Commun.* 2021;42(3):276–283. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001335>
14. Chen J., Garcia E.V., Folks R.D., Cooke C.D., Faber T.L., Tauxe E.L. et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J. Nucl. Cardiol.* 2005;12(6):687–695. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2005.06.088>
15. Шипулин В.В., Гончикова Е.В., Поликарпов С.А., Мочула А.В. Ассоциация показателей механической диссинхронии сердца с данными динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: роль временного интервала между стресс-тестом и записью. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):149–159. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-756>
Shipulin V.V., Gonchikova E.V., Polikarpov S.A., Mochula A.V. Association of cardiac mechanical dyssynchrony indices with data of dynamic single-photon emission computed tomography of the myocardium: the role of the time interval between the stress test and recording. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):149–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-756>
16. Jiang Z., Tang H., Shi J., Zhou Y., Wang C., Li D. et al. Myocardial stunning-induced left ventricular dyssynchrony on gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Nucl. Med. Commun.* 2018;39(8):725–731. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000870>
17. Ebaid N.Y., Khalifa D.N., Ragheb A.S., Abdelsamie M.M., Alsowey A.M. Validation of Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) and Application of Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS) as new standardized tools in the management of coronary artery disease patients. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:7503–7514. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S336662>

Информация о вкладе авторов

Шипулин В.В. – идея статьи, подготовка материала, написание статьи; Мочула А.В. – написание раздела «Обсуждение», корректировка финального варианта статьи; Завадовский К.В. – корректировка финального варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Шипулин Владимир Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: shipartphoto@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9887-8214>.

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mochula.andrew@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: konstzav@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Поступила 20.11.2024;
рецензия получена 12.05.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

Information on author contributions

Shipulin V.V. – study concept, preparation of material, writing the article; Mochula A.V. – writing of the discussion section, correction of the final version of the article; Zavadovsky K.V. – correction of the final version of the article.

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

Information about the authors

Vladimir V. Shipulin, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: shipartphoto@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9887-8214>.

Andrey V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mochula.andrew@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: konstzav@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Received 20.11.2024;
review received 12.05.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-220-226>

УДК 616.71-001.514|45|:[616.147.3+616.137.86]-007.253:616.13-007.649]-089:355.721./724(477.52/6)

Ложная аневризма и артериовенозная фистула между подколенной артерией и подколенной веной спустя год после осколочного ранения: хирургическая реконструкция в условиях военно-полевого госпиталя зоны специальной военной операции

Казанцев А.Н., Вшивков К.Н., Попов А.А., Бушланов П.С., Гаптракипов И.Х., Павленко Н.А., Тенишев Р.Р., Холматов В.Н.

ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск» Министерства обороны Российской Федерации (ФГКУ «36 Омедо(а) ВДВ» МО РФ), зона специальной военной операции

Аннотация

Представлено описание клинического случая. Военнослужащий, 41 год. Год назад при выполнении боевого задания в зоне специальной военной операции (СВО) получил слепое осколочное ранение правой нижней конечности в результате взрыва снаряда. Металлический осколок удален не был ввиду глубинного расположения в тканях голени. Рана зажила первичным натяжением. На 10-е сут после обращения за медицинской помощью вернулся к исполнению военной службы. Спустя полгода почувствовал появление опухолевидного округлого образования в правой подколенной области, которое продолжало расти. Спустя год после ранения появилось онемение стопы, снижение чувствительности в пальцах. По данным ультразвукового исследования была визуализирована ложная аневризма подколенной артерии (ПКА) и артериовенозная фистула (АВФ) между ПКА и подколенной веной (ПКВ). В связи с рисками транспортировки пациента в специализированный стационар на фоне активных боевых действий, в результате прогрессирования симптомов нейропатии большеберцового нерва принято решение о проведении реконструктивного хирургического вмешательства на этапе военно-полевого госпиталя зоны СВО. Выполнена операция: Удаление ложной аневризмы ПКА, удаление АВФ между ПКА и ПКВ, аутовенозное протезирование ПКА реверсированной большой подкожной веной. Послеоперационный период протекал без особенностей. Симптомы нейропатии большеберцового нерва регрессировали на 14-е сут после операции. Пациент был выписан и вернулся к исполнению военной службы на 30-е сут после операции.

Ключевые слова:	осколочное ранение; ложная аневризма подколенной артерии; артериовенозная фистула; аутовенозное протезирование подколенной артерии; нейропатия большеберцового нерва.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в описании данного клинического случая, дал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, публикацию данных о его лечении.
Для цитирования:	Казанцев А.Н., Вшивков К.Н., Попов А.А., Бушланов П.С., Гаптракипов И.Х., Павленко Н.А., Тенишев Р.Р., Холматов В.Н. Ложная аневризма и артериовенозная фистула между подколенной артерией и подколенной веной спустя год после осколочного ранения: хирургическая реконструкция в условиях военно-полевого госпиталя зоны специальной военной операции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):220–226. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-220-226

False aneurysm and arteriovenous fistula between the popliteal artery and popliteal vein one year after a shrapnel wound: surgical reconstruction in a military field hospital in a special military operation zone

Kazantsev A.N., Vshivkov K.N., Popov A.A., Bushlanov P.S., Gaptrakipov I.Kh., Pavlenko N.A., Tennishev R.R., Kholmatov V.N.

Federal State Budgetary Institution "36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone

Abstract

A 41-year-old serviceman. A year ago, while performing a combat mission in the Special Military Operations (SMO) zone, he sustained a blind shrapnel wound to his right lower extremity as a result of a shell explosion. The metal fragment was not removed due to its deep location in the tissue of the lower leg. The wound healed by primary intention, and he returned to military service 10 days after seeking medical attention. Six months later, he felt the development of a tumor-like rounded mass in his right popliteal region, which continued to grow. A year after the injury, he developed numbness in his foot and decreased sensation in his fingers. An ultrasound examination revealed a false aneurysm of the popliteal artery (PA) and an arteriovenous fistula (AVF) between the PA and popliteal vein (PV). Due to the risks of transporting the patient to a specialized hospital during active combat operations and the progression of tibial nerve neuropathy symptoms, a decision was made to perform reconstructive surgery at a military field hospital in the SMO zone. The following surgery was performed: removal of the PA false aneurysm, removal of the AVF between the PA and PV, and autologous vein grafting of the PA with a reversed great saphenous vein. The postoperative period was uneventful. Symptoms of tibial nerve neuropathy regressed 14 days after surgery. The patient was discharged and returned to military service 30 days after surgery.

Keywords:	shrapnel wound; popliteal artery false aneurysm; arteriovenous fistula; autologous vein grafting of the popliteal artery; tibial nerve neuropathy.
Funding:	none of the authors have a financial interest in the presented materials and methods.
Compliance with ethical standards:	the patient gave informed consent for diagnostic and therapeutic procedures to be performed and for the publication of data on his treatment.
For citation:	Kazantsev A.N., Vshivkov K.N., Popov A.A., Bushlanov P.S., Gaptrakipov I.Kh., Pavlenko N.A., Tennishev R.R., Kholmatov V.N. Results of various methods of vascular reconstruction in the removal of a false aneurysm of a peripheral artery in the conditions of a military field hospital of the Special Military Operation zone. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):220–226. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-220-226

Введение

В ходе Специальной военной операции (СВО) отмечается преобладающее количество осколочных ранений [1–4]. В ряде случаев они сопровождаются повреждением сосудов с последующим кровотечением, формированием пульсирующей гематомы или ложной аневризмы [3–6]. Реже перечисленная патология диагностируется в сочетании с артериовенозной фистулой (АВФ) [5].

На сегодняшний день при госпитализации пациента с осколочным ранением мягких тканей из зоны боевого соприкосновения в ближайший военно-полевой госпиталь ультразвуковое исследование (УЗИ) чаще всего проводится только при наличии симптомов повреждения сосудов (пульсирующая гематома, признаки ишемии конечности, продолжающееся кровотечение) [3–6]. В ряде случаев, когда был наложен жгут, дефект артерии может окклюзироваться тромботическими массами [3, 5]. После снятия жгута продолжающегося кровотечения не будет. В дальнейшем паравазальная гематома лизируется с фор-

мированием капсулы и ложной аневризмы. Последняя на протяжении длительного периода времени может никак не проявляться. Однако по мере увеличения размеров она будет сдавливать близлежащие нервные структуры, вены, что приведет к специфическим симптомам, таким как боль, отек, парестезия и т. д. [3, 7, 8]. Иногда пристеночные тромбы, образовавшиеся в капсуле аневризмы, вызывают дистальную эмболию, что выражается острой ишемией дистальных отделов конечности с риском развития необратимой ишемии [9]. Исходя из сказанного, следует, что при диагностике ложной аневризмы оперативное лечение должно быть проведено как можно скорее для профилактики перечисленных осложнений.

Цель: демонстрация результатов хирургического лечения военнослужащего с ложной аневризмой подколенной артерии (ПКА), АВФ между ПКА и подколенной веной (ПКВ) спустя год после осколочного ранения нижней конечности.

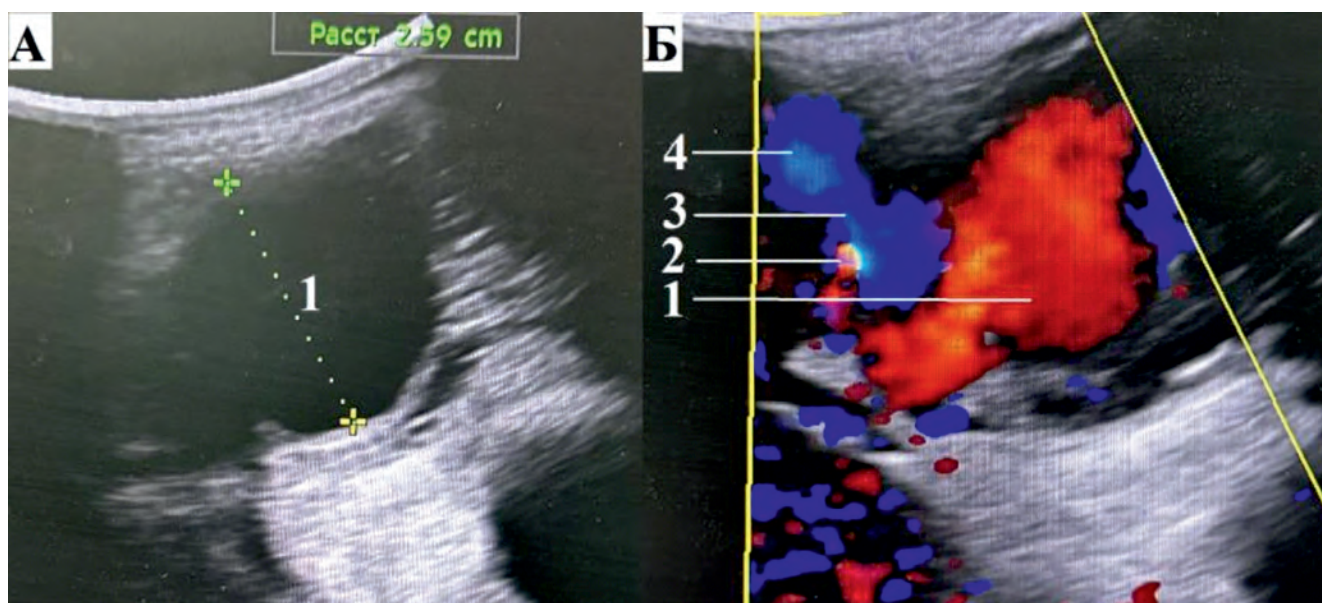


Рис. 1. Ультразвуковое исследование сосудов правой нижней конечности: 1 – ложная аневризма подколенной артерии; 2 – инородное тело (металлический осколок) в просвете ложной аневризмы; 3 – артериовенозная фистула между подколенной артерией и подколенной веной; 4 – подколенная вена

Fig. 1. Ultrasound examination of the vessels of the right lower limb: 1 - false aneurysm of the popliteal artery; 2 - foreign body (metal fragment) in the lumen of the false aneurysm; 3 - arteriovenous fistula between the popliteal artery and the popliteal vein; 4 - popliteal vein

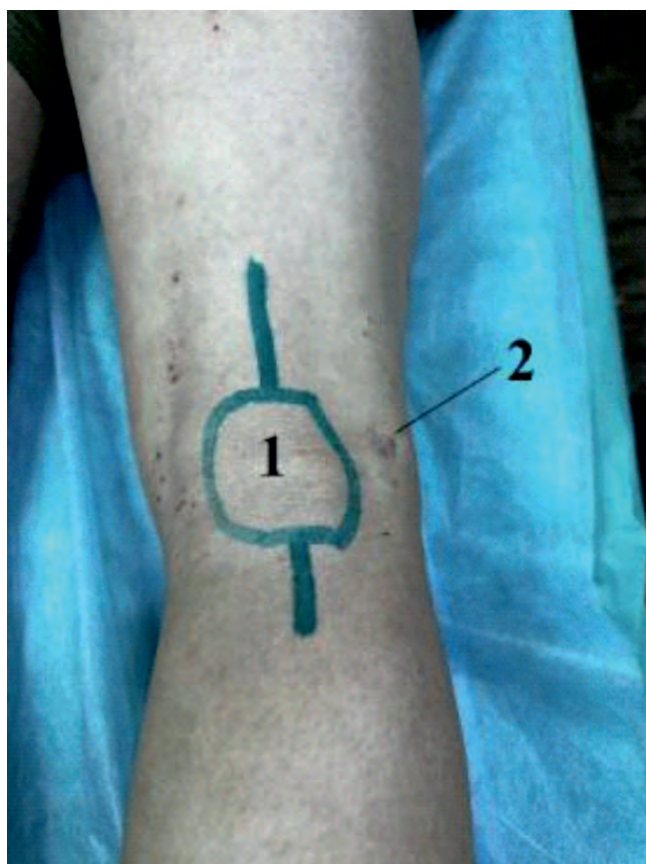


Рис. 2. Область операции: 1 – проекция ложной аневризмы подколенной артерии; 2 – рубец от осколочного ранения давностью один год
Fig. 2. Surgical area: 1 – projection of the false aneurysm of the popliteal artery; 2 – scar from a shrapnel wound one year old

Клинический случай

Военнослужащий, 41 год, госпитализирован в военно-полевой госпиталь зоны СВО. Жалобы при поступлении: онемение правой стопы, снижение чувствительности в пальцах правой стопы.

Анамнез заболевания: год назад при выполнении боевого задания в зоне СВО получил слепое осколочное ранение правой нижней конечности в результате взрыва снаряда. После обращения за медицинской помощью металлический осколок удален не был ввиду его глубинного расположения в тканях голени. УЗИ пораженной зоны не выполнялось. Рана зажила первичным натяжением, на 10-е сут вернулся к исполнению военной службы. Спустя полгода почувствовал появление опухолевидного округлого образования в правой подколенной области, которое продолжало расти. Спустя год после ранения появилось онемение стопы, снижение чувствительности в пальцах.

Локальный статус на момент настоящего поступления: правая нижняя конечность теплая, кожные покровы розовые, сухие, активные и пассивные движения сохранены, чувствительность снижена на пальцах правой стопы. Подкожные вены правой голени набухшие, определяется их пульсация, при аускультации выслушивается «жужжащий» систолический шум. В правой подколенной области определяется опухолевидное образование диаметром 4 см, слегка болезненное при пальпации, с выраженной пульсацией. При его аускультации также выслушивается систолический шум.

По данным УЗИ была визуализирована ложная аневризма ПКА диаметром 2,59 см и АВФ между ПКА и ПКВ (рис. 1).

Установлен диагноз: Последствие осколочного слепого ранения правой голени в виде формирования ложной аневризмы ПКА, АВФ между ПКА и ПКВ. Нейропатия правого большеберцового нерва.

В связи с рисками транспортировки пациента в специализированный стационар на фоне активных боевых действий, а также прогрессирования симптомов нейропатии большеберцового нерва принято решение о проведении реконструктивного хирургического вмешательства на этапе военно-полевого госпиталя зоны СВО.

Под внутривенной анестезией выполнена операция: удаление ложной аневризмы ПКА, удаление АВФ между

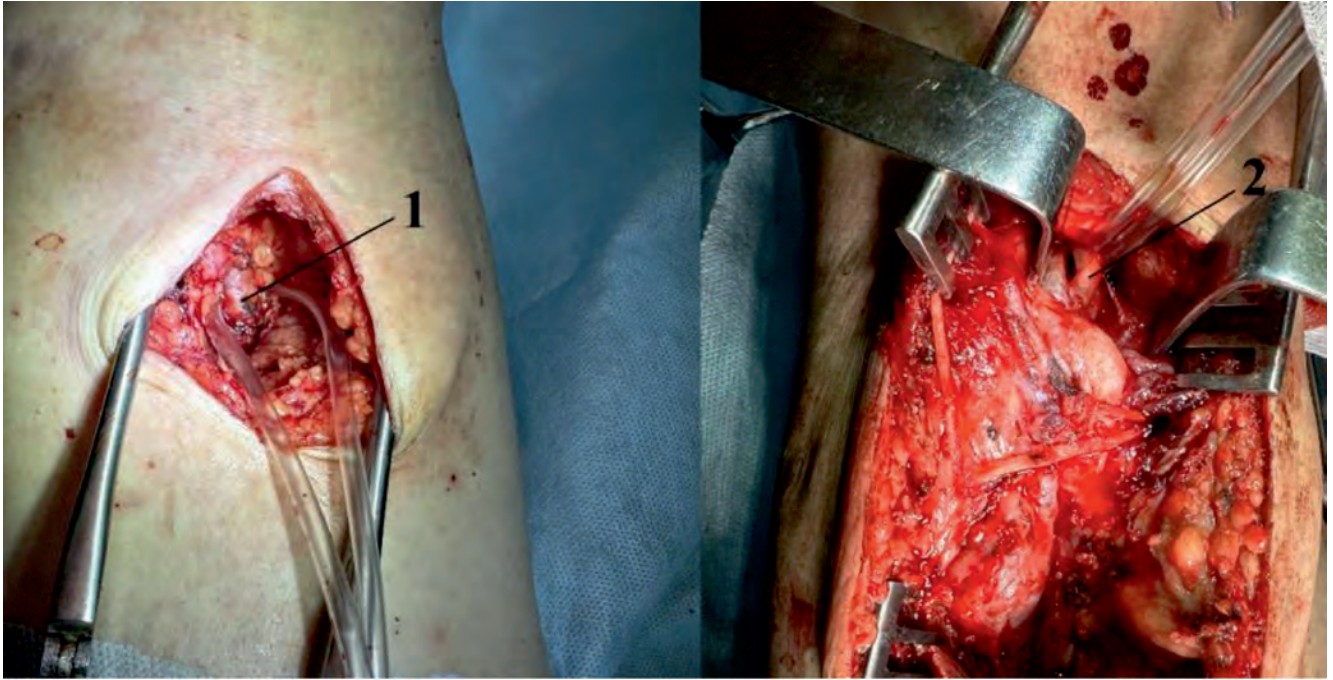


Рис. 3. Интраоперационное фото: 1 – выделение подколенной артерии проксимальнее ложной аневризмы; 2 – выделение подколенной артерии дистальнее ложной аневризмы
Fig. 3. Intraoperative photo: 1 – isolation of the popliteal artery proximal to the false aneurysm; 2 – isolation of the popliteal artery distal to the false aneurysm

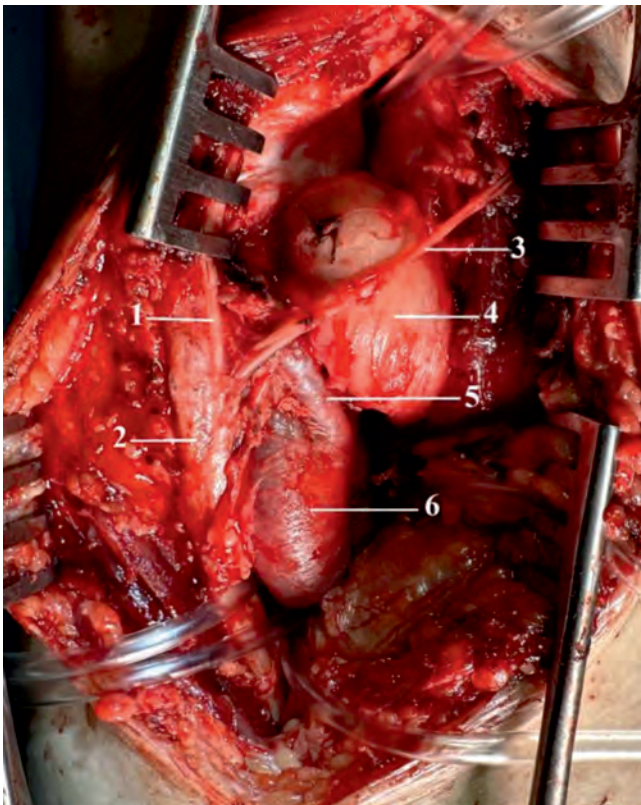


Рис. 4. Интраоперационное фото: 1 – общий малоберцовый нерв; 2 – большеберцовый нерв; 3 – медиальный кожный нерв; 4 – ложная аневризма подколенной артерии; 5 – малая подкожная вена; 6 – подколенная вена

Fig. 4. Intraoperative photo: 1 – common peroneal nerve; 2 – tibial nerve; 3 – medial cutaneous nerve; 4 – false aneurysm of the popliteal artery; 5 – small saphenous vein; 6 – popliteal vein

ПКА и ПКВ, аутовенозное протезирование ПКА реверсированной большой подкожной веной (БПВ).

Предварительно выполнена разметка области операции под УЗИ-контролем (рис. 2).

Ход операции: в положении больного лежа «на спине» выполнена резекция участка БПВ в правой паховой области длиной 12 см на протяжении от сафено-фemorального соустья в проксимальном направлении. Затем пациента перевернули в положение лежа «на животе». Из заднего доступа, по средней линии подколенной ямки, выполнено выделение ПКА и ПКВ сначала проксимальнее ложной аневризмы, а затем дистальнее, взятие ПКА на турникет (рис. 3).

Введено 5 тыс. ЕД нефракционированного гепарина в/в струйно. Выполнено пережатие ПКА и ПКВ, выделение ложной аневризмы и АВФ (рис. 4).

Произведено рассечение стенки аневризмы с последующим удалением инородного металлического осколка из ее просвета (рис. 5).

Выполнено удаление ложной аневризмы с перевязкой и прошиванием АВФ. Затем полипропиленовой нитью 7/0 сформированы анастомозы «конец-в-конец» между культиями ПКА и реверсированной БПВ. Пуск кровотока. Кровоток по ПКВ удовлетворительный, пульсация по ПКА удовлетворительная (рис. 6). Швы на рану с установкой дренажа.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Симптомы нейропатии большеберцового нерва регрессировали на 14-е сут после операции. Пациент был выписан и вернулся к исполнению военной службы на 30-е сут после операции.

Обсуждение

Интерес вызывает целесообразность выполнения данной операции на этапе военно-полевого госпиталя. Ведение активных боевых действий, вероятность обстрела создавала риски для эвакуации пациента. В свою очередь, продолжающийся рост ложной аневризмы мог привести к прогрессированию нейропатии большеберцо-

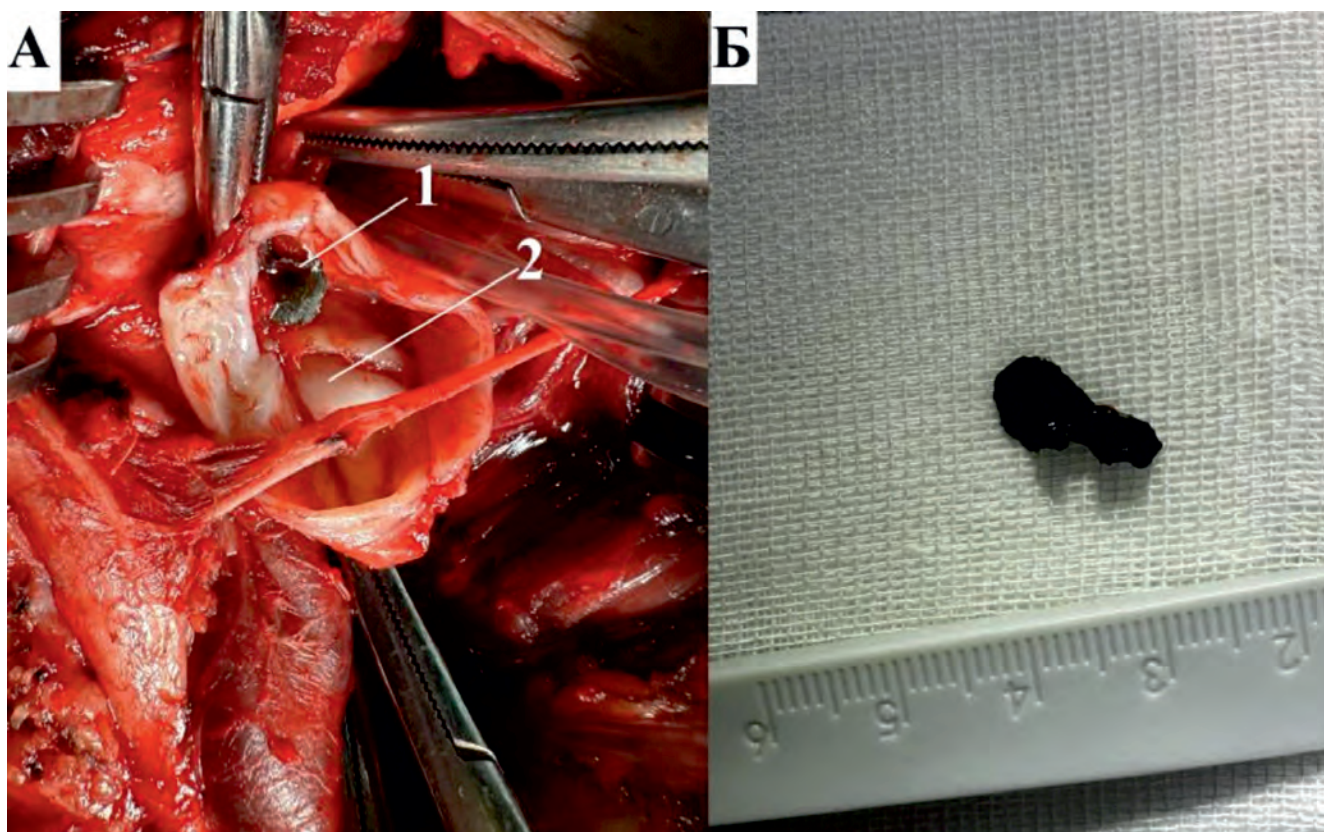


Рис. 5. Интраоперационное фото: А – вскрытие ложной аневризмы подколенной артерии; 1 – металлический осколок в просвете ложной аневризмы; 2 – просвет ложной аневризмы; Б – металлический осколок, удаленный из просвета ложной аневризмы подколенной артерии

Fig. 5. Intraoperative photo: А – opening of the false aneurysm of the popliteal artery; 1 – metal fragment in the lumen of the false aneurysm; 2 – lumen of the false aneurysm; Б – metal fragment removed from the lumen of the false aneurysm of the popliteal artery

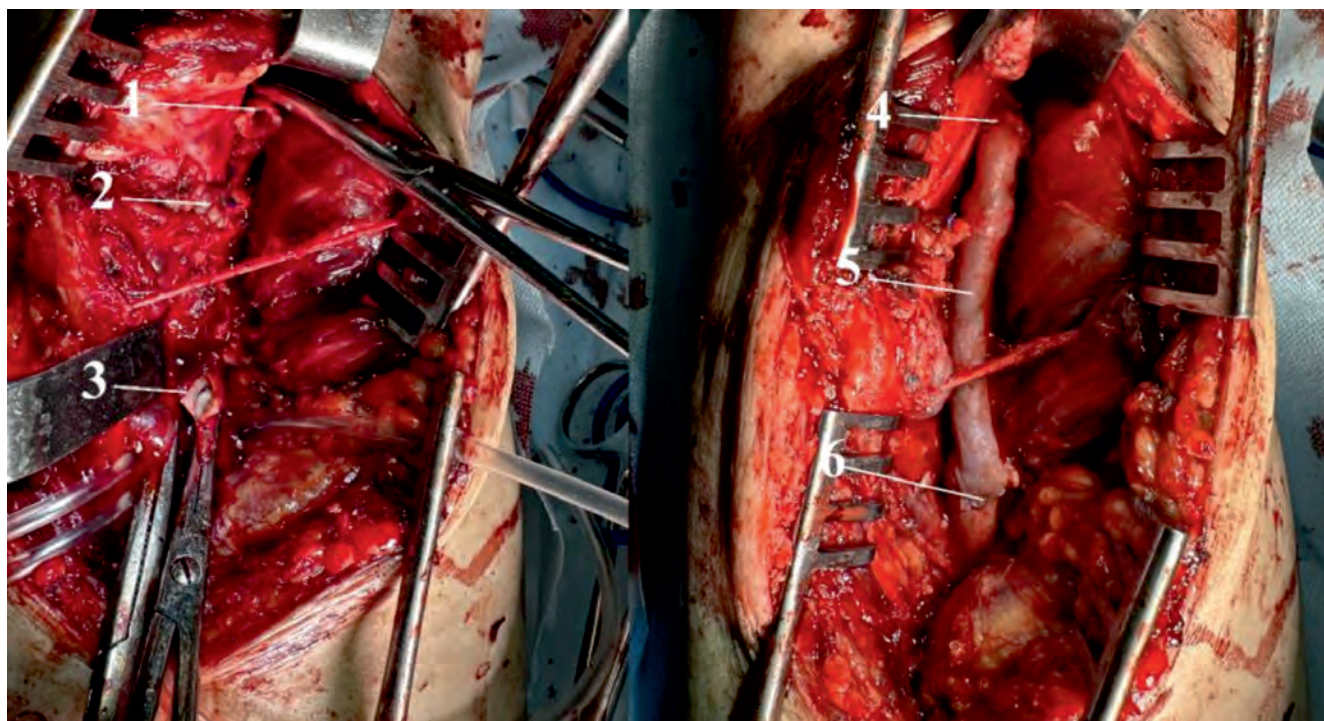


Рис. 6. Интраоперационное фото: 1 дистальная культя подколенной артерии; 2 – перевязка и ушивание артериовенозной фистулы между подколенной артерией и подколенной веной; 3 – проксимальная культя подколенной артерии; 4 – дистальный анастомоз «конец-в-конец» между реверсированной большой подкожной веной и подколенной артерией; 5 – реверсированная большая подкожная вена; 6 – проксимальный анастомоз «конец-в-конец» между реверсированной большой подкожной веной и подколенной артерией

Fig. 6. Intraoperative photo: 1 distal stump of the popliteal artery; 2 - ligation and suturing of the arteriovenous fistula between the popliteal artery and the popliteal vein; 3 - proximal stump of the popliteal artery; 4 - distal end-to-end anastomosis between the reversed great saphenous vein and the popliteal artery; 5 - reversed great saphenous vein; 6 - proximal end-to-end anastomosis between the reversed great saphenous vein and the popliteal artery

вого нерва, что значимо повлияло бы на боеспособность военнослужащего.

Дальнейшее естественное течение заболевания также имело риски развития ряда осложнений. Артериализация венозного русла сопровождалась вероятностью варикозной трансформации и формирования трофических язв [10]. В случае бытового повреждения расширенных подкожных вен могло развиваться массивное артериальное кровотечение.

Также следует учитывать, что сброс крови через АВФ значительно повышает давление в венозном русле, что сопровождается компенсаторным увеличением сердечного выброса и ударного объема, гиперплазией правого предсердия и желудочка, недостаточностью трикуспидального клапана, легочной гипертензией. Наличие этих состояний имеет негативный прогноз для качества и продолжительности жизни пациента [5, 10–13].

В этих условиях мультидисциплинарный военно-медицинский консилиум (сердечно-сосудистый хирург, травматолог, хирург, анестезиолог) принял решение о выполнении вмешательства на настоящем этапе.

Сложность реализованной операции заключалась в анатомических особенностях поражения. Выраженный сброс крови через АВФ в систему глубоких (через ПКВ) и поверхностных вен (через малую подкожную вену) привел к значительному увеличению данных сосудов, что могло вызвать артериальное кровотечение при технических ошибках выделения. В положении пациента лежа «на животе», во время работы в подколенной ямке, могли возникнуть технические проблем с пережатием артерий ввиду естественных анатомических границ области. Таким образом пережать дистальный конец ПКВ и проксимальный конец ПКА было бы практически невозможно. Разворачивать пациента для доступа к общей бедренной артерии и общей бедренной вене в паховой области в подобной ситуации было бы не рационально. Поэтому при возможном развитии интраоперационного кровотечения, в случае технических сложностей, на бедре превентивно был приготовлен жгут без затягивания. В конечном итоге, в рамках представленного клинического случая он не пригодился.

Дополнительный риск заключался в вероятности смещения металлического осколка, который локализовался на отрезке между устьем АВФ и дистальным концом ПКА. Окклюзия последних интраоперационно могла вызвать дистальную эмболию конечности или тромбоэмболию легочной артерии с дальнейшими негативными последствиями. Поэтому первым этапом мы выполнили пережатие ПКА и ПКВ, а затем самой АВФ, что позволило избежать миграции металлического осколка.

Таким образом, перечисленные мероприятия позволили добиться удовлетворительного исхода лечения военнослужащего на этапе военно-полевого госпиталя с последующим регрессом нейропатии и сохранением боеспособности.

Заключение

Всем пациентам с осколочными ранениями необходимо проводить превентивную УЗИ-диагностику с целью поиска бессимптомных повреждений сосудов. При наличии ложной аневризмы в сочетании с АВФ хирургическое удаление последних с проведением аутовенозного протезирования продемонстрировало свою эффективность и безопасность.

Литература / References

- Есипов А.В., Алехнович А.В., Фролкин М.Н. Опыт лечения боевой травмы и хирургической инфекции. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(10):91–94. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_10_91
Esipov A.V., Alekhovich A.V., Frolkin M.N. Experience in treating combat trauma and surgical infection. *Military Medical Journal*. 2024;345(10):91–94. (In Russ.). https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_10_91
- Судаков Д.В., Судаков О.В., Сыч Г.В., Гордеева О.И. Сравнительный анализ эффективности инструментальных методов диагностики у пациентов со сложными осколочными ранениями верхних конечностей. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2024;23(4):33–43. <https://doi.org/10.36622/1682-6523.2024.23.4.005>
Sudakov D.V., Sudakov O.V., Sych G.V., Gordeeva O.I. Comparative analysis of the effectiveness of instrumental diagnostic methods in patients with complex shrapnel wounds of the upper extremities. *Systems analysis and control in biomedical systems*. 2024; 23(4):33–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.36622/1682-6523.2024.23.4.005>
- Харченко О.Ю., Казанцев А.Н., Алексеев О.В., Махмудов Р.М., Холматов В.Н., Тенишев Р.Р. Удаление ложной посттравматической аневризмы подмышечной артерии в условиях отдельного медицинского аэромобильного отряда зоны специальной военной операции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2025;(6):122–127. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025061122>
Kharchenko O.Yu., Kazantsev A.N., Alekseev O.V., Makhmudov R.M., Kholmato V.N., Tenishev R.R. Resection of false posttraumatic aneurysm of the axillary artery within a separate medical airmobile detachment in special military operation zone. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;(6):122–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025061122>
- Гаврилов Е.К., Зограбов Ф.И., Зангиев Э.А., Хубулава Г.Г. Хирургическое лечение повреждений магистральных глубоких вен при огнестрельных ранениях нижних конечностей в современном вооруженном конфликте. *Флебология*. 2024;18(4):283–292. <https://doi.org/10.17116/flebo202418041283>
Gavrilov E.K., Zokhrabov F.I., Zangiev E.A., Khubulava G.G. Surgical treatment of gunshot damage to deep veins in modern armed conflict. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(4):283–292. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202418041283>
- Гаврилов Е.К., Зограбов Ф.И., Замский К.С., Хубулава Г.Г. Клинико-инструментальные особенности травматических артериовенозных фистул после огнестрельных ранений нижних конечностей. *Флебология*. 2025;19(2):95–104. <https://doi.org/10.17116/flebo20251902195>
Gavrilov E.K., Zokhrabov F.I., Zamsky K.S., Khubulava G.G. Clinical and instrumental features of traumatic arteriovenous fistulas after gunshot wounds of the lower extremities. *Journal of Venous Disorders*. 2025;19(2):95–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo20251902195>
- Белик Б.М., Дадаян А.Р., Тенчурин Р.Ш. Эффективность применения интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел мягких тканей, локализованных в областях со сложной хирургической анатомией, после огнестрельных осколочных ранений. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2025;14(2):328–337. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-328-337>
Belik B.M., Dadayan A.R., Tenchurin R.Sh. Efficiency of intraoperative ultrasound guidance in removing soft tissue foreign bodies located in areas with complex surgical anatomy after gunshot shrapnel wounds. *Emergency Medical Care. N.V. Sklifosovsky Journal*. 2025;14(2):328–337. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-328-337>
- Холматов В.Н., Казанцев А.Н., Болибик Н.В., Беляй Ж.М., Тенишев Р.Р., Гаптракипов И.Х. Хирургическое лечение минно-взрывного ранения с формированием ложной аневризмы подколенной артерии в условиях военно-полевого госпиталя зоны специальной военной операции. *Политравма*. 2025;3:44–50. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2025-3-44-50>
Kholmato V.N., Kazantsev A.N., Bolibok N.V., Belyai Zh.M., Tenishev R.R., Gaptrakipov I.Kh. Surgical treatment of mine-blast wound with the formation of a false aneurysm of the popliteal artery in a military field hospital of a special military operation zone. *Politravma*. 2025;3:44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2025-3-44-50>
- Кыштымов С.А., Белов А.К., Симашко А.А., Григорьев Е.Г. Минно-взрывная травма коленного сустава с повреждением подколенной артерии. *Политравма*. 2025;1:41–45. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2025-1-41-45>

- Kyshtymov S.A., Belov A.K., Simashko A.A., Grigoriev E.G. Mine-blast injury of the knee joint with damage to the popliteal artery. *Polytrauma*. 2025;1:41–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2025-1-41-45>
9. Кабилов А.В., Васин А.С., Грачев А.М., Панфилов С.Д. Тромбоз ладонных дуг, пальцевых артерий на фоне посттравматической аневризмы левой плечевой артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского*. 2013; 19(2):147–151. EDN: OKQUKS
Kabirov A.V., Vasin A.S., Grachev A.M., Panfilov S.D. Thromboembolism of the palmar arches, digital arteries against the background of posttraumatic aneurysm of the left brachial artery. *Angiology and vascular surgery. Journal named after academician A.V. Pokrovsky*. 2013; 19(2):147–151. (In Russ.). EDN: OKQUKS
10. Лещинская О.В., Кудряшова Н.Е., Михайлов И.П., Чернышева О.А., Мигунова Е.В., Лобова О.А. Посттравматическая ложная аневризма бедренной артерии с артериовенозным соустьем у пациента 32 лет (клиническое наблюдение). *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2019;8(4):458–462. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-458-462>
Leshchinskaya O.V., Kudryashova N.Y., Mikhaylov I.P., Chernysheva O.A., Migunova E.V., Lbova O.A. Post-Traumatic pseudoaneurysm of femoral artery associated with arteriovenous fistula in a 32-year-old male patient (clinical observation). *Russian Sklifosovsky Journal. Emergency Medical Care*. 2019;8(4):458–462. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-458-462>
11. Стеклов В.И., Красников М.П., Горин Д.Ю., Морозова Н.В. Клинический случай разобщения посттравматической артериовенозной фистулы на голени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2025;(9):128–133. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025091128>
Steklov V.I., Krasnikov M.P., Gorin D.Yu., Morozova N.V. Dissociation of posttraumatic arteriovenous fistula on the leg. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;(9):128–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025091128>
12. Петров К.Ю., Замский К.С., Гайдуков А.В., Печерская М.С., Кранин Д.Л., Заславская М.А. и др. Применение эндоваскулярных и гибридных методик хирургического лечения травматических огнестрельных артериовенозных фистул конечностей. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(2):148–153. https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_2_148
Petrov K.Yu., Zamsky K.S., Gaidukov A.V., Pecherskaya M.S., Kranin D.L., Zaslavskaya M.A., Golovushkina G.V. Application of endovascular and hybrid techniques for surgical treatment of traumatic gunshot arteriovenous fistulas of the extremities. *Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2024;19(2):148–153. (In Russ.). https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_2_148
13. Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Насрашвили Г.Г., Богданов Ю.И., Катков В.А. и др. Разобщение артериовенозной фистулы у пациента с посттравматической ложной артериовенозной аневризмой. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(5):64–68. <https://doi.org/10.17116/kardio20158564-68>
Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Nasrashvili G.G., Bogdanov Yu.I., Katkov V.A., et al. Clinical case of arteriovenous fistula separation in patient with post-traumatic arteriovenous false aneurysm. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(5):64–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio20158564-68>

Информация о вкладе авторов

Казанцев А.Н. – выполнение операции, ультразвуковое исследование, написание статьи; Вшивков К.Н. – редактирование окончательного варианта статьи; Попов А.А. – ассистенция на операции, первичная редакция статьи; Бушланов П.С. – ассистенция на операции, подготовка иллюстраций; Гаптракипов И.Х. – обзор литературы, периоперационное ведение; Павленко Н.А. – анестезиологическое пособие, концепция и дизайн; Тенишев Р.Р. – обзор литературы, концепция и дизайн; Холматов В.Н. – обзор литературы, концепция и дизайн.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Казанцев Антон Николаевич, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>.

Вшивков Константин Николаевич, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: v-bessmertnyy@internet.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1974-1294>.

Попов Александр Андреевич, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: popov_a90@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4568-3656>.

Бушланов Павел Сергеевич, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: sneg77pav@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7075-2599>.

Гаптракипов Исмаил Халилович, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: lsma1990_391G@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3241-1409>.

Павленко Николай Александрович, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: pavlenro8391@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4465-8245>.

Тенишев Рамиль Раисович, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: ramilTen920@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2478-9187>.

Холматов Вадим Николаевич, военный врач, ФГКУ «36 Омеда(а) ВДВ» МО РФ, СВО, e-mail: aerovadim777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6629-0299>.

Information on author contributions

Kasantsev A.N. – surgical procedure, ultrasound examination, manuscript writing; Vshivkov K.N. – final manuscript editing; Popov A.A. – surgical assistance, initial manuscript draft; Bushlanov P.S. – surgical assistance, preparation of illustrations; Gaptrakupov I.Kh. – literature review, perioperative management; Pavlenko N.A. – anesthetic management, study concept and design; Tenishev R.R. – literature review, study concept and design; Kholmato V.N. – literature review, study concept and design.

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

Information about the authors

Anton N. Kazantsev, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>.

Konstantin N. Vshivkov, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: v-bessmertnyy@internet.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1974-1294>.

Aleksandr A. Popov, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: popov_a90@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4568-3656>.

Pavel S. Bushlanov, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: sneg77pav@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7075-2599>.

Ismail Kh. Gaptrakupov, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: lsma1990_391G@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3241-1409>.

Nikolay A. Pavlenko, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: pavlenro8391@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4465-8245>.

Ramil R. Tenishev, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: ramilTen920@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2478-9187>.

Vadim N. Kholmato V, Military Doctor, 36th Separate Medical Detachment (Airmobile), Airborne Troops of the MD RF, Special Military Operation Zone, e-mail: aerovadim777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6629-0299>.

Received 10.10.2025;
review received 11.11.2025;
accepted for publication 12.11.2025.

Поступила 10.10.2025;
рецензия получена 11.11.2025;
принята к публикации 12.11.2025.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-227-237>
УДК 615.124.32:616.8-08-052:004.85

Алгоритмы машинного обучения в прогнозировании развития побочных эффектов у пациентов с фармакорезистентностью к антипсихотикам и антидепрессантам

Жиганова Т.А.¹, Кузнецов А.И.², Щепкина Е.В.^{3, 4}

¹ Сеть медицинских центров «Династия», 197101, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Ленина, 5Б

² Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет) (МАИ НИУ), 125080, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 4

³ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (РАНХиГС), 119571, Российская Федерация, Москва, пр-т Вернадского, 82, стр.1

⁴ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (НПКЦ ДиТ ДЗМ), 127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Аннотация

Введение. Искусственный интеллект и машинное обучение открывают новые горизонты в разработке прогностических моделей с использованием данных фармакогенетического тестирования (ФГТ) пациентов. Это может позволить более точно предсказывать развитие побочных эффектов (ПЭ) при терапии антипсихотиками (АП) и антидепрессантами (АД) и применять персонализированный подход к терапии пациентов с фармакорезистентностью (ФР) к АП и АД.

Цель: сравнение алгоритмов машинного обучения для предсказания вероятности развития ПЭ у пациентов с ФР к АП и АД.

Материал и методы. В ретроспективном когортном исследовании реальной клинической практики были использованы результаты ФГТ 144 пациентов (72 (50%) мужчин и 72 (50%) женщин, средний возраст $33 \pm 8,4$ года) с ФР к АП и АД, получавших терапию в амбулаторном режиме в период с 2016 по 2024 гг. ФГТ полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и MDR1 (C3435T) проводилось в медицинских лабораториях Санкт-Петербурга (МедЛаб, Инвитро). Для построения прогностической модели предсказания развития ПЭ были использованы алгоритмы машинного обучения Lasso, Ridge, Extra Tree (ET), k-Nearest Neighbors (KNN), Naive Bayes (NB), Random Forest (RF) и eXtreme Gradient Boosting (XGB).

Результаты. Лучшие результаты получены при построении прогностической модели на основе алгоритма RF. Показатели тестовой выборки составили: ROC-AUC 75,5 [59,6; 89,9] %, чувствительность 72,2 [55,0; 88,9] %, специфичность 58,3 [33,3; 81,8] %. В качестве основных предикторов использовались возраст, пол, генотипы и аллели генов CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, MDR1 C3435T, курение, наличие неврологических заболеваний и употребление психоактивных веществ.

Выводы. Разработанная модель на основе алгоритма машинного обучения Random Forest продемонстрировала высокую эффективность в прогнозировании вероятности развития ПЭ у пациентов с ФР к АП и АД. Она может послужить основой для будущих исследований и разработки персонализированного подхода к лечению пациентов, принимающих АП и АД, с целью интеграции ее в дальнейшем в систему поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова:	цитохромы; MDR1 C3435; фармакорезистентность; антипсихотики; антидепрессанты; машинное обучение; прогностическая модель; Lasso; Ridge; Extra Tree; k-Nearest Neighbors; Naive Bayes; Random Forest; eXtreme Gradient Boosting.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	в связи с ретроспективным характером исследования возможность получения информированного согласия пациентов отсутствовала. Все данные пациентов собраны и обработаны в анонимизированном формате.
Для цитирования:	Жиганова Т.А., Кузнецов А.И., Щепкина Е.В. Алгоритмы машинного обучения в прогнозировании развития побочных эффектов у пациентов с фармакорезистентностью к антипсихотикам и антидепрессантам. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):227–237. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-227-237

Machine learning algorithms for prediction of side effects development in patients with pharmacoresistance to antipsychotics and antidepressants

Zhiganova T.A.¹, Kuznetsov A.I.², Schepkina E.V.^{3, 4}

1 Network of Medical Centers "Dynasty", 5B, Lenina str., Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

2 Moscow Aviation Institute (National Research University), 4, Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russian Federation

3 The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), 82, Vernadsky Ave., Build. 1, Moscow, 119571, Russian Federation

4 Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, 24, Vernadsky Ave., Build. 1, Moscow, 127051, Russian Federation

Abstract

Rationale. Artificial intelligence and machine learning allow for development of predictive models using pharmacogenetic testing (PGT) data. It helps to predict the development of side effects (SE) in patients treated with antipsychotics (AP) and antidepressants (AD) and provides personalized approach for the treatment of patients with treatment resistance to antipsychotics and antidepressants.

Aim: To compare machine learning algorithms for prediction of side effects development in patients with pharmacoresistance (PR) to antipsychotics and antidepressants.

Material and Methods. A retrospective study utilized PGT data of 144 patients (72 males and 72 females, mean age 33±8.4 years) with PR to AP and AD, treated on an outpatient basis for the period from 2016 to 2024. PGT assessed CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, and MDR1 (C3435T) gene polymorphisms conducted in medical laboratories in St. Petersburg (MedLab, Invitro). Machine learning algorithms Lasso, Ridge, Extra Tree (ET), k-Nearest Neighbors (KNN), Naive Bayes (NB), Random Forest (RF), and eXtreme Gradient Boosting (XGB) were used to build the predictive model for SE development.

Results. RF algorithm demonstrated the best performance as the predictive model in test sample parameters: ROC-AUC 75.5% [59.6; 89.9], sensitivity 72.2% [55.0; 88.9], and specificity 58.3% [33.3; 81.8]. The main predictors included age, sex, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, MDR1 C3435T genotypes and alleles, smoking, presence of neurological diseases and substance abuse.

Conclusion. Random Forest model machine learning algorithm has demonstrated high efficiency in predicting side effects probability in treatment resistant patients to AP and AD. The model can serve as the basis for future research and development of personalized treatment approach for the patients treated with AP and AD, with the possibility of further integration into Medical Decision Support System.

Keywords:	cytochromes; MDR1 C3435; treatment resistance; antipsychotics; antidepressants; machine learning; prognostic model; Lasso; Ridge; Extra Tree; k-Nearest Neighbors; Naive Bayes; Random Forest; eXtreme Gradient Boosting.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	due to the retrospective nature of the study it was not possible to obtain informed consent from patients. To ensure patient privacy all patient data used in the study were anonymized.
For citation:	Zhiganova T.A., Kuznetsov A.I., Schepkina E.V. Machine learning algorithms for prediction of side effects development in patients with pharmacoresistance to antipsychotics and antidepressants. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):227–237. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-227-237

Введение

Характерной особенностью фармакотерапии в психиатрической практике является значительная вариабельность терапевтического ответа на лекарственный препарат (ЛП). Одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе может вызвать побочные эффекты (ПЭ) уже после первого приема у одного пациента, а у другого не оказывает какого-либо эффекта. Генетические особенности пациентов являются одним из основных факторов, определяющих чувствительность к фармакотерапии [1]. Не удается добиться терапевтического эффекта у

22– 25% пациентов при первичном назначении антипсихотиков (АП) и у 39,5% при множественных попытках фармакотерапии [2].

В исследовании STAR*D показано, что примерно у 30% пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства не удается достичь ремиссии после двух попыток терапии разными антидепрессантами (АД) [3].

Фармакорезистентность (ФР) является основной причиной повышения стоимости терапии пациентов в психиатрии. В США затраты в год на лечение пациента с фармакорезистентной депрессией выше на 3,4–4,3 тыс.

долларов в первый год и на 2,1 тыс. долларов во второй год сравнению с депрессией, поддающейся терапии [4].

Основными факторами развития ФР к АП и АД являются индивидуальные различия в метаболизме ЛП. На концентрацию ЛП в крови и нейронах и, соответственно, на эффекты ЛП влияют активность ферментов системы цитохромов [5] и транспортный белок р-гликопротеин (ПГП) [6].

При высокой активности цитохромов и ПГП концентрация ЛП в крови и нейронах низкая, что может приводить к неэффективности терапии и необходимости назначения препаратов в высоких дозах. Низкая активность цитохромов и ПГП может повышать концентрацию ЛП в нейронах и вызывать развитие ПЭ препаратов, что требует коррекции их дозы, а также является фактором негативного отношения пациентов к терапии, снижая их приверженность лечению.

Активность цитохромов и ПГП генетически детерминирована. Синтез неактивных цитохромов кодируют аллели *3, *4, *5 и *6 CYP2D6, *2 и *3 CYP2C19, *1F и *1C CYP1A2. Неактивный ПГП синтезируется при замене цитозина на тимин в положении 3435 гена MDR1. Высокая активность цитохромов наблюдается у носителей нескольких аллелей CYP2D6 (*1NUM), аллели *17 CYP2C19 и при курении пациентов-носителей аллели *1F CYP1A2 [7]. У носителей быстрых аллелей часто наблюдается неэффективность терапии АП и АД, а у носителей медленных аллелей – высокая частота возникновения ПЭ препаратов [8].

В настоящее время руководства по дозированию ЛП (в том числе АП и АД) в зависимости от генотипа цитохромов пациентов разработаны такими организациями, как Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) [9] и Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [10]. Эти руководства удобны при дозировании АП и АД у пациентов-носителей быстрых или медленных аллелей гена только одного цитохрома, например, CYP2D6 или CYP2C19.

Однако наши исследования частоты генотипов у пациентов с ФР к АП и АД, показали, что у 20% пациентов наблюдается комбинация и быстрых, и медленных аллелей генов как одного цитохрома (например, «медленная» аллель *5 и быстрая аллель *1NUM CYP2D6), так и нескольких («медленная» аллель *4 CYP2D6, «быстрая» аллель CYP3C19 *17 и генотип T/T, кодирующий синтез неактивного белка ПГП) [11]. У таких пациентов сложно предсказать скорость метаболизма и элиминации ЛП и, следовательно, выбрать наилучший препарат и скорость увеличения его дозы.

Цель исследования: разработать систему поддержки принятия врачебных решений для выявления вероятности развития ПЭ у пациентов с ФР к АП и АД.

Материал и методы

Исследование является ретроспективным когортным с использованием данных реальной клинической практики. Оно включает данные фармакогенетического тестирования (ФГТ) 144 пациентов старше 18 лет, 72 (50%) мужчин и 72 (50%) женщин, получавших терапию АП и АД в амбулаторном режиме с 2016 по 2024 гг. в г. Санкт-Петербурге. ФР к АП и / или АД определяли как наличие минимум одного из следующих критериев: 1) госпитализации более двух раз в год на фоне терапии основного заболевания; 2) сохраняющаяся симптоматика основного

заболевания при двух и более попытках терапии двумя препаратами в адекватных дозах с оценкой эффективности терапии через 6–12 нед.

В качестве исхода рассматривалось наличие минимум одного выраженного ПЭ препаратов (экстрапирамидные нарушения, повышение массы тела, задержка мочеиспускания, тревога, нарушения сна и др.), снижающего качество жизни пациента и требующего смены терапии. Оценка ПЭ осуществлялась на основе жалоб пациента с последующей оценкой врачом.

В качестве факторов, влияющих на возникновение ПЭ, были проанализированы результаты ФГТ. ФГТ проводилось в медицинских лабораториях (МедЛаб, Инвитро) и включало определение полиморфизмов генов CYP2D6 (аллели *1, *1N дупликация), *3 (rs35742686), *4 (rs3892097), *5 (делеция гена), *6 (rs5030655), CYP1A2 (аллели *1A, *1F (rs762551), *1C (rs2069514)), CYP2C19 (аллели *1, *2 (rs4244285), *3 (rs4986893), *17 (rs12248560) и гена ПГП MDR1 (C3435T, rs1045642).

Маркеры для ФГТ были выбраны на основе клинических рекомендаций CPIC в сочетании с возможностью их определения медицинскими лабораториями. Так как конечной целью нашей работы является внедрение ФГТ в клиническую практику и с учетом того, что все международные рекомендации (PharmGKB, CPIC) по дозированию ЛП на основе ФГТ применяют «star allele nomenclature», именно данная номенклатура аллелей использована для их идентификации.

Информация о поле, возрасте, курении, наличии неврологических заболеваний и употреблении психоактивных веществ была получена из медицинской карты пациента.

В связи с ретроспективным характером исследования возможность получения информированного согласия пациентов отсутствовала. Все данные пациентов собраны и обработаны в анонимизированном формате.

Статистический анализ

Построение прогностических моделей проводилось средствами языка Питон (Python 3.12.) в 5 этапов.

На первом этапе для повышения качества данных проведена проверка на выбросы и пропуски значений. Для данных, которые имели менее чем 5% пропущенных значений, был применен метод вменения пропущенных значений, основанный на алгоритме машинного обучения k-Nearest Neighbors (kNN).

На втором этапе исходная выборка была разделена на обучающую и тестовую в соотношении 80 : 20, а также было проведено сравнение выделенных групп на статистически значимое различие. Соотношение 80 : 20 было выбрано, основываясь на общепринятых практиках в области машинного обучения и статистики, что позволяет обеспечить достаточный объем данных для обучения модели, сохраняя при этом адекватный размер тестовой выборки для оценки ее производительности.

На третьем этапе для построения модели предсказания ПЭ были выбраны алгоритмы машинного обучения, построены открытые (Lasso, Ridge) и закрытые модели (Extra Tree (ET), k-Nearest Neighbors (kNN), Naive Bayes (NB), Random Forest (RF), eXtreme Gradient Boosting (XGB)) [12].

Lasso: регрессионный метод, который использует L1-регуляризацию для уменьшения переобучения и выбора значимых признаков.

Ridge: регрессионный метод с L2-регуляризацией, который помогает справиться с мультиколлинеарностью и улучшает обобщающую способность модели.

ET: алгоритм, основанный на ансамбле деревьев решений, который использует случайные подмножества данных и признаков для повышения точности.

kNN: метод, основанный на нахождении ближайших соседей, который позволяет классифицировать объекты на основе их сходства с другими объектами.

RF: алгоритм, использующий ансамбль деревьев решений для повышения точности и устойчивости модели.

XGB: метод, который строит модели последовательно, исправляя ошибки предыдущих моделей, что позволяет достичь высокой точности.

Открытая модель предоставляет возможность видеть формулы и правила, на основе которых она принимает решения, что позволяет анализировать и понимать алгоритмы и логику, лежащие в ее основе. Это помогает врачам лучше осознать, как функционирует модель и принимать более обоснованные решения, опираясь на ее выводы.

В отличие от этого закрытая модель скрывает правила принятия решений в «черном ящике», что делает невозможным увидеть, как она приходит к своим выводам. Это может затруднить понимание ее работы и вызвать сомнения в доверии к ней. Тем не менее, закрытые модели часто демонстрируют более высокие показатели качества, что делает их также востребованными на практике.

На четвертом этапе построенные модели были протестированы на обучающей и тестовой выборках. Для каждой модели рассчитаны точность, чувствительность, специфичность и ROC-AUC (ROC – Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника; AUC Area Under the Curve, площадь под кривой) с определением 95% доверительного интервала (ДИ) методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров [13]. Также для максимизации чувствительности и специфичности полученной модели было рассчитано пороговое значение (точка отсечения или cut off) для определения наличия / отсутствия изучаемого исхода. Для оценки калибровки модели использована оценка Брайера (Brier).

На пятом этапе проведена комплексная оценка важности признаков для закрытых и открытых моделей, что позволило получить более полное представление о факторах, влияющих на исход, а также улучшить интерпретируемость и надежность разработанных моделей.

Для закрытых моделей (ET, kNN, NB, RF, и XGB) важность признаков была оценена с помощью метода Permutation Importance. Для открытых моделей Lasso и Ridge оценка значимости признаков осуществлялась через анализ коэффициентов, приписанных каждому признаку в модели. Значение коэффициента признака указывает на силу его влияния на вероятность наступления исхода.

Таким образом, была выбрана наиболее эффективная прогностическая модель, построенная с помощью алгоритма машинного обучения, которая наиболее точно приводит к достижению цели исследования.

Результаты

База данных 144 пациентов была разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80 : 20. В обучающую и тестовую выборки попали 114 и 30 пациен-

тов соответственно. Выделенные группы статистически значимо не различались между собой (табл. 1).

Результаты оценки качества моделей, обученных с использованием различных алгоритмов машинного обучения, представлены в таблице 2.

Главными параметрами качества прогностической модели являются дискриминация (ROC-AUC) и калибровка (оценка по Брайеру). Именно они помогают врачам оценить, насколько надежна и полезна прогностическая модель в клинической практике. Чем ближе значение ROC-AUC к 100%, тем лучше модель справляется с задачей отнесения пациента в группу без ПЭ или с ПЭ. ROC-AUC модели RF на обучающей и тестовой выборках составила 80 и 76% соответственно с минимальным различием по сравнению с другими моделями. У модели Ridge площадь под кривой ROC-AUC составила 79 и 72% для обучающей и тестовой выборки соответственно. Коэффициент Брайера в тестовой выборке был минимальным для моделей RF и Ridge и составил 0,219, что указывает на более высокий уровень их калибровки по сравнению с другими моделями. Это значит, что предсказания этих моделей более точны и надежны.

Дополнительными параметрами качества моделей являются чувствительность, специфичность и точность. Специфичность теста отражает его способность правильно определять пациентов, у которых отсутствует определяемый признак (в нашем случае ПЭ при назначении АП и АД) среди тех, у кого эти ПЭ действительно отсутствуют. Для модели RT специфичность составила 58,3%, что близко к моделям Ridge, ET и XGB. Модель NB продемонстрировала максимальную специфичность на уровне 100%, однако ее чувствительность была лишь 16,7%. Это означает, что для модели NB характерна высокая гиподиагностика, что плохо для клинической практики, поскольку она может не выявлять значительное количество пациентов с ПЭ. В результате врачи могут упустить важные случаи, требующие внимания, что может привести к неправильному лечению или ухудшению состояния пациентов. Таким образом, несмотря на высокую специфичность, низкая чувствительность модели NB делает ее менее надежной для использования в ситуациях, где важно не только исключить наличие ПЭ, но и правильно их диагностировать.

Чувствительность теста отражает его способность правильно выявлять пациентов с заболеванием (в нашем случае – пациентов, у которых наблюдаются ПЭ) среди тех, у кого эти ПЭ действительно есть. Чувствительность на тестовой выборке у модели RF составила 76%, у модели Ridge – 61%.

Точность модели диагностического теста отражает ее общую способность правильно определять как пациентов с ПЭ, так и тех, у кого их нет. Модель RF показала точность 66,7%, что является наилучшим результатом среди всех протестированных моделей. В то же время модель Ridge продемонстрировала точность на уровне 61%.

Сравнительный анализ признаков, участвующих в рассмотренных моделях, представлен на рисунках 1, 2.

Признаков, которые бы встречались во всех моделях одновременно, выявлено не было. Большинство схожих переменных были выбраны алгоритмами Ridge, ET, KNN, и RF. Пол, возраст, генотипы CYP1A2 *1A/*1C и CYP2C19 *1/*2, аллели *5 CYP2D6 и *17 CYP2C19 встречались в шести из семи моделей (86%).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с фармакорезистентностью к антипсихотикам и антидепрессантам

Table 1. Comparative characteristics of patients with treatment resistance to antipsychotics and antidepressants

Переменные	Все, n = 144	Тестовая выборка, n = 30	Обучающая выборка, n = 114	p
Предикторы				
Пол: мужской женский	72 (50,0%) 72 (50,0%)	15 (50,0%) 15 (50,0%)	57 (50,0%) 57 (50,0%)	1,000
Возраст, лет <i>Me</i> [Q1; Q3]	32,0 [24,0; 38,25]	32,5 [24,5; 39,0]	31,5 [24,25; 38,0]	0,656
Курение	23 (16,0%)	5 (17,0%)	18 (15,8%)	1,000
CYP2D6 *1/*1	84 (58,3%)	17 (57,0%)	67 (58,8%)	0,835
CYP2D6 *1/*3	9 (6,2%)	2 (7,0%)	7 (6,1%)	1,000
CYP2D6 *1/*4	32 (22,2%)	7 (23,0%)	25 (21,9%)	1,000
CYP2D6 *1/*5	3 (2,1%)	1 (3,0%)	2 (1,8%)	0,507
CYP2D6 *3/*4	3 (2,1%)	1 (3,0%)	2 (1,8%)	0,507
CYP2D6 *4/*4	3 (2,1%)	1 (3,0%)	2 (1,8%)	0,507
CYP2D6 *1/*1Num	7 (4,9%)	1 (3,0%)	6 (5,3%)	1,000
CYP2D6 *1NUM/*5	3 (2,1%)	0 (0%)	3 (2,6%)	1,000
CYP2D6 *1	135 (93,8%)	28 (93,0%)	107 (93,9%)	1,000
CYP2D6 *3	12 (8,3%)	3 (10,0%)	9 (7,9%)	0,714
CYP2D6 *4	38 (26,4%)	9 (30,0%)	29 (25,4%)	0,645
CYP2D6*5	6 (4,2%)	1 (3,0%)	5 (4,4%)	1,000
CYP2D6 *1NUM	10 (6,9%)	1 (3,0%)	9 (7,9%)	0,688
CYP2C19 *1/*1	49 (34,0%)	13 (43,0%)	36 (31,6%)	0,227
CYP2C19 *1/*2	35 (24,3%)	7 (23,0%)	28 (24,6%)	1,000
CYP2C19 *1/*3	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1,000
CYP2C19 *2/*2	1 (0,7%)	1 (3,0%)	0 (0%)	0,208
CYP2C19 *1/*17	47 (32,6%)	9 (30,0%)	38 (33,3%)	0,829
CYP2C19 *17/*17	11 (7,6%)	0 (0%)	11 (9,6%)	0,120
CYP2C19 *1	133 (92,4%)	29 (97,0%)	104 (91,2%)	0,459
CYP2C19 *2	36 (25,0%)	8 (27,0%)	28 (24,6%)	0,815
CYP2C19 *3	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1,000
CYP2C19 *17	58 (40,3%)	9 (30,0%)	49 (43,0%)	0,197
CYP1A2 *1A/*1A	63 (43,8%)	16 (53,0%)	47 (41,2%)	0,234
CYP1A2 *1A/*1F	69 (47,9%)	13 (43,0%)	56 (49,1%)	0,572
CYP1A2 *1F/*1F	8 (5,6%)	0 (0%)	8 (7,0%)	0,205
CYP1A2 *1A/*1C	3 (2,1%)	1 (3,0%)	2 (1,8%)	0,507
CYP1A2 *A	135 (93,8%)	30 (100,0%)	105 (92,1%)	0,204
CYP1A2 *F	77 (53,5%)	13 (43,0%)	64 (56,1%)	0,211
CYP1A2 *C	3 (2,1%)	1 (3,0%)	2 (1,8%)	0,507
MDR1 C/C	22 (15,3%)	4 (13,0%)	18 (15,8%)	1,000
MDR1 C/T	72 (50,0%)	17 (57,0%)	55 (48,2%)	0,412
MDR1 T/T	50 (34,7%)	9 (30,0%)	41 (36,0%)	0,541
MDR1 C	94 (65,3%)	21 (70,0%)	73 (64,0%)	0,541
MDR1 T	122 (84,7%)	26 (87,0%)	96 (84,2%)	1,000
ВНПА	14 (9,7%)	2 (7,0%)	12 (10,5%)	0,735
Исход				
нет ПЭ	57 (39,6%)	12 (40,0%)	45 (39,5%)	0,958
есть ПЭ	87 (60,4%)	18 (60,0%)	69 (60,5%)	

Примечание: *Me* – медиана, *p* – уровень значимости различий между группами, ВНПА – Врожденные Неврологические заболевания и / или злоупотребление ПсихоАктивными веществами, ПЭ – побочные эффекты.

Наилучшие показатели качества модели были достигнуты при использовании алгоритма RF, в результате применения которого была построена закрытая модель. По сравнению с другими моделями на тестовой выборке модель RF продемонстрировала максимальное значение ROC-AUC 75,5 [59,6; 89,9] %. При этом чувствительность модели составила 72,2 [55,0; 88,9] %, специфичность – 58,3 [33,3; 81,8] %. Метрики качества модели, построенной на основе алгоритма RF, представлены на рисунке 3.

Важность признаков, вошедших в модель RF, представлена на рисунке 4. Наиболее значимыми предик-

торами возникновения ПЭ оказались возраст (0,142), аллель CYP2C19 *17 (0,087) и генотип CYP2C19 *17/*17 (0,077). Следует отметить, что сумма значимостей всех предикторов (см. рис. 4) равна 1, и в модели использовался 31 предиктор. Это означает, что среднее влияние каждого предиктора составляет $1/31 = 0,03$, если все они оказывают одинаковое влияние. Однако мы оценили реальное влияние предикторов, и те предикторы, у которых значимость выше 0,03, имеют влияние на исход выше среднего.

Таким образом, ключевыми факторами риска, вли-

Таблица 2. Сравнение метрик качества моделей на обучающей и тестовой выборках

Table 2. Comparative characteristics of models' quality parameters in training and test sets

Мера оценки/ Модель	LASSO	Ridge	ET	KNN	NB	RF	XGB
Обучение							
ROC-AUC [95% ДИ]	78,4% [71,0; 85,5]	79,1% [71,4; 85,8]	84,7% [78,5; 90,2]	100,0% [99,9; 100,0]	78,7% [71,4; 85,5]	79,9% [72,3; 86,9]	77,2% [69,6; 84,0]
Точность [95% ДИ]	70,2% [62,3; 77,2]	69,3% [62,3; 76,3]	71,1% [64,0; 77,2]	99,1% [97,4; 100,0]	48,2% [40,4; 56,1]	71,9% [64,9; 78,9]	64,9% [57,9; 71,9]
Чувствительность [95% ДИ]	69,6% [60,0; 78,6]	68,1% [57,8; 77,1]	68,1% [59,1; 76,6]	98,6% [95,9; 100,0]	14,5% [7,4; 22,1]	71,0% [61,3; 80,0]	59,4% [49,3; 69,2]
Специфичность [95% ДИ]	71,1% [60,4; 82,5]	71,1% [59,6; 81,6]	75,6% [64,6; 85,7]	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]	73,3% [62,5; 84,4]	73,3% [63,0; 83,7]
Оценка Брайера	0,181	0,179	0,168	0,004	0,518	0,204	0,230
Тестирование							
ROC-AUC [95% ДИ]	65,3% [48,0; 81,4]	72,2% [56,1; 87,3]	64,1% [45,8; 80,1]	65,3% [48,3; 82,3]	69,0% [52,0; 84,7]	75,5% [59,6; 89,9]	64,6% [46,5; 81,8]
Точность [95% ДИ]	50,0% [36,7; 63,3]	60,0% [46,7; 73,3]	53,3% [40,0; 66,7]	56,7% [43,3; 70,0]	50,0% [33,3; 63,3]	66,7% [53,3; 80,0]	60,0% [46,7; 76,7]
Чувствительность [95% ДИ]	55,6% [37,5; 75,0]	61,1% [42,1; 80,0]	50,0% [31,2; 70,6]	77,8% [62,5; 94,1]	16,7% [4,8; 33,3]	72,2% [55,0; 88,9]	61,1% [41,2; 80,0]
Специфичность [95% ДИ]	41,7% [18,2; 66,7]	58,3% [33,3; 81,8]	58,3% [33,3; 81,8]	25,0% [7,1; 46,7]	100,0% [100,0; 100,0]	58,3% [33,3; 81,8]	58,3% [33,3; 81,8]
Оценка Брайера	0,264	0,219	0,235	0,238	0,500	0,219	0,236

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

яющими на вероятность развития ПЭ, явились возраст (0,142), CYP2C19*17 (0,087) и CYP2C19*17/*17 (0,077). Меньшая значимость наблюдалась у предиктивных факторов медленных аллелей CYP2D6*3 (0,071) и CYP2C19*2 (0,057).

Обсуждение

В нашем исследовании мы сосредоточились на использовании искусственного интеллекта для разработки прогностического инструмента, который поможет врачам предсказывать возникновение ПЭ у пациентов с ФР к АП и АД, проявляющихся в снижении качества жизни пациента, а также в виде низкой эффективности этих препаратов, что требует смены препарата. Для этого мы анализировали результаты ФГТ, демографические данные и анамнез, собранные в реальной клинической практике.

Мы использовали несколько алгоритмов машинного обучения для построения прогностических моделей. Были построены и проанализированы как открытые (Lasso, Ridge), так и закрытые (ET, kNN, NB, RF, XGB) модели. По результатам оценки построенных моделей на обучающей и тестовой выборках была определена наилучшая модель, которая показала наивысшую точность при прогнозировании ПЭ у пациентов.

Наилучшие метрики качества в нашем исследовании продемонстрировала закрытая прогностическая модель RF, а из двух открытых моделей лучшей оказалась модель Ridge.

Наши данные схожи с результатами других исследований. Например, в работе Е. Lin и соавт., проведенной на пациентах с большим депрессивным расстройством из Тайваня с использованием 10 генетических и 6 клинических признаков, была применена модель MFNN (Multilayer Feedforward Neural Network – многослойная нейронная сеть), которая показала наилучшие результаты в предсказании терапевтического ответа на лечение АД. В этом исследовании ROC-AUC составил 82%, чувствительность – 75%, а специфичность – 69%. Однако стоит отметить, что ни один из генетических параметров, использованных в их исследовании, не включал в себя

параметры фармакогенетики, которые мы применили в нашем исследовании. В качестве других предикторов в модели использовались возраст пациентов на момент включения в исследование, пол, количество предыдущих депрессивных эпизодов, тяжесть заболевания и наличие суицидальных попыток в анамнезе [14].

В другой работе той же исследовательской группы продемонстрирована высокая предсказательная способность модели RF, использующей данные полногеномного тестирования для предсказания вероятности развития большого депрессивного расстройства в популяции Тайваня [15].

Комплексный эффект трех генетических и одного клинического параметра продемонстрировал, что модель RF может предсказывать ответ на терапию АД у пациентов с фармакорезистентной депрессией, однако ее чувствительность составила всего 25% [16].

В другом исследовании, в котором использовались клинические и генетические факторы для предсказания терапевтического ответа на лечение циталопрамом и эсциталопрамом, модель RF показала точность 69%, ROC-AUC 70%, что сравнимо с нашими результатами. Однако ни один из выбранных генетических маркеров не включал в себя генотипы цитохромов и ПГП [17].

Мы нашли мало работ, посвященных использованию машинного обучения для предсказания ответа на терапию АП. В одном из исследований была продемонстрирована эффективность открытой модели Lasso у пациентов европейской популяции с впервые выявленным психотическим эпизодом [18]. Как и в нашем исследовании, модель выбрала пол и возраст в момент дебюта заболевания в качестве предиктивных факторов. ROC-AUC составила 59%, чувствительность – 48%, специфичность – 76%, точность – 64%. Молодой возраст пациентов оказался предиктивным фактором развития ПЭ, что согласуется с нашими данными. Среди других предиктивных факторов модель выделила 17 признаков, включая образование, индекс массы тела, употребление алкоголя, наличие продуктивной симптоматики и семейное положение.

В исследовании, посвященном разработке модели

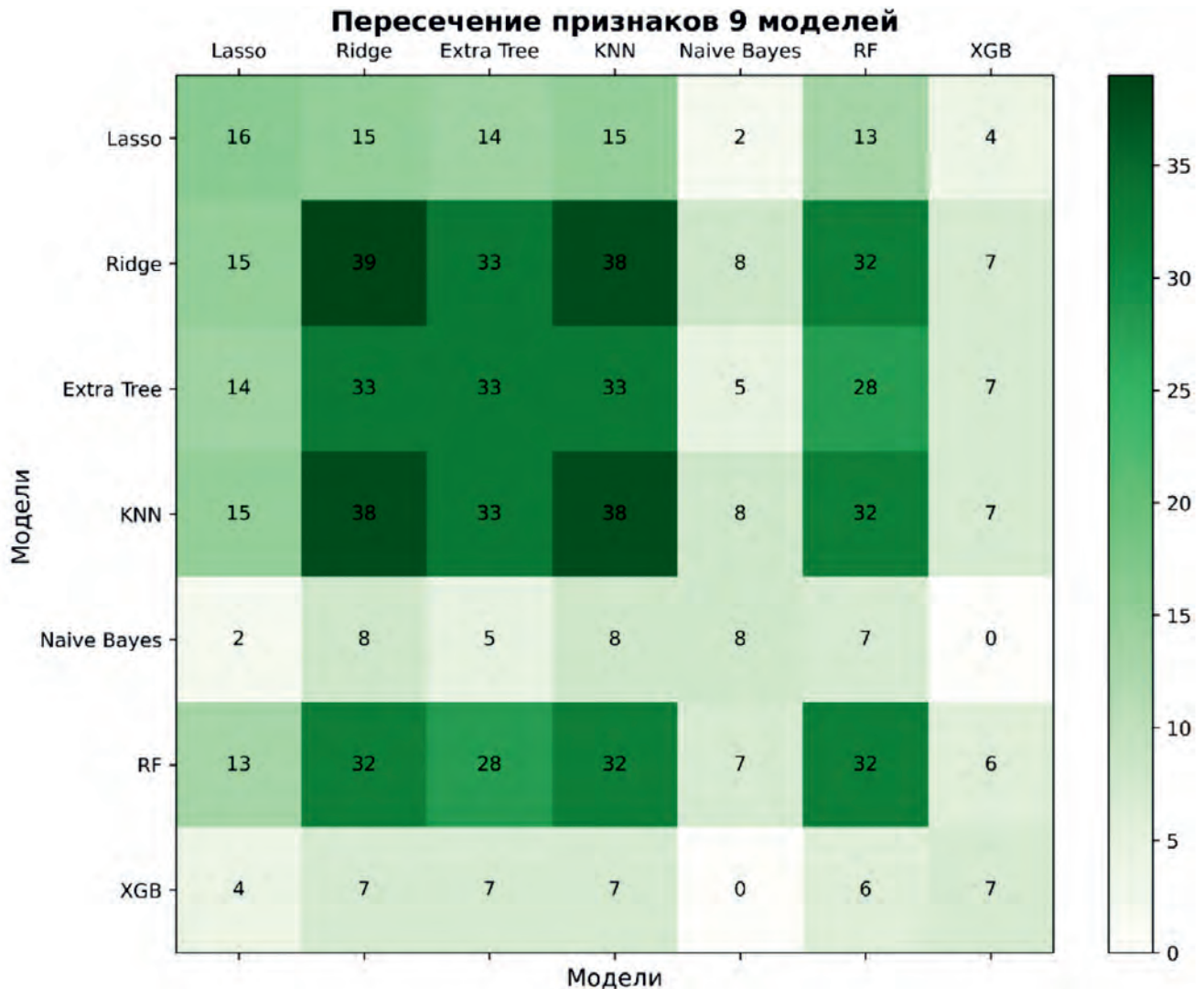


Рис. 1. Распределение предиктивных признаков, используемых в построенных моделях
Fig. 1. Distribution of predictive features used in the studied models

для предсказания вероятности развития ФР к АП у пациентов китайской популяции с диагнозами шизофрении, биполярного аффективного расстройства, большого депрессивного расстройства [19], предиктивными генетическими факторами явились гены, вовлеченные в процесс взаимодействия нейронов и нейрогенез (кодирующие синтез фосфолипазы, потенциал-зависимых калиевых каналов и других регуляторы нейротрансмиссии). Наилучшие показатели эффективности выявлены у модели RES (Regression Ensemble Model) с ROC-AUC 85%.

Исследования, проведенные с участием подростков в г. Москва [20], показали возможность использования 11 клинико-демографических переменных для прогнозирования вероятности возникновения ПЭ с использованием моделей LR (Logistic Regression), RF, XGB и CatBoost (Categorical Boosting). Закрытая модель CatBoost продемонстрировала наилучшую надежность. Наиболее значимыми факторами риска развития ПЭ оказались возраст (наибольший риск установлен в возрасте 12–15 лет с последующим снижением), длительность госпитализации и количество госпитализаций в анамнезе. Однако в этом исследовании не были приведены параметры эффективности сравниваемых моделей.

В нашем исследовании мы определили ключевые

факторы риска, влияющие на вероятность развития ПЭ на модели RF. Наибольшее значение имели возраст, CYP2C19*17 и CYP2C19*17/*17. Меньшая значимость наблюдалась у предиктивных факторов медленных аллелей CYP2D6*3 и CYP2C19*2.

Поскольку модель RF является закрытой, она не позволяет определить, является ли наличие или отсутствие быстрой аллели или генотипа CYP2C19 предиктивным фактором возникновения ПЭ. Эту информацию можно получить только при анализе данных открытых моделей. Например, модель Ridge показала, что наличие аллели *3 CYP2D6 является наиболее весомым фактором возникновения ПЭ, а наличие у пациента быстрой аллели *17 или генотипа *17/*17 CYP2C19 – наиболее важными факторами отсутствия ПЭ. Увеличение возраста пациента сопровождается снижением вероятности возникновения ПЭ при ФР к АП и АД, а мужской пол является фактором риска возникновения ПЭ.

Результаты нашего исследования помогут выявить важные факторы, влияющие на развитие ПЭ, разработать более эффективные стратегии лечения пациентов, терапия которых является сложной задачей для врача-психиатра. Современные достижения в области искусственного интеллекта могут значительно облегчить

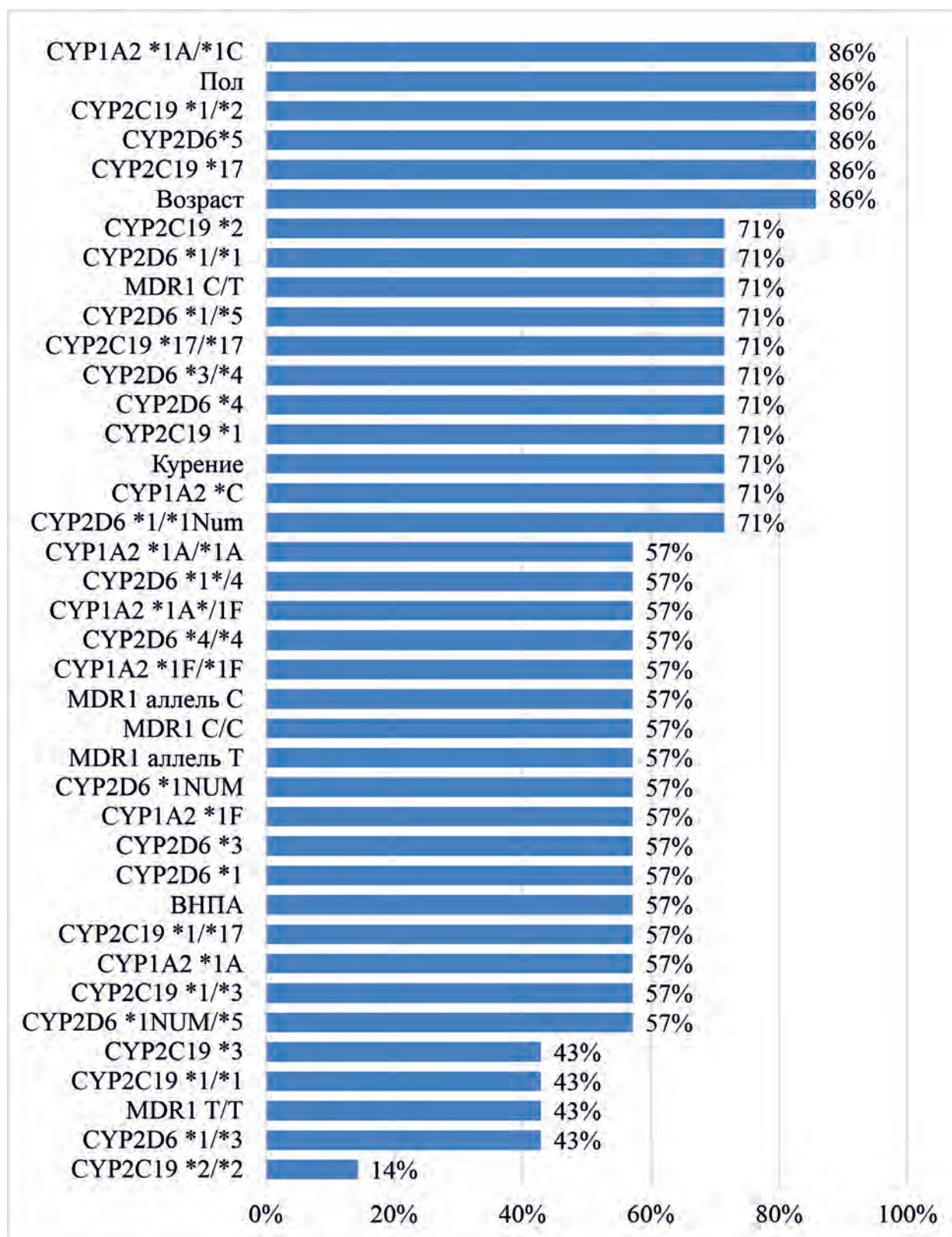


Рис. 2. Частота встречаемости предиктивных признаков в построенных моделях

Fig. 2. Frequency of predictive features in the studied models

врачам процесс выявления и анализа сложных закономерностей, связанных с ФР к АП и АД.

К ограничениям исследования можно отнести отсутствие у некоторых пациентов полного набора ФГТ, анамнестических данных о курении и / или употребле-

нии психоактивных веществ, что является характерной особенностью исследований с использованием данных реальной клинической практики, а также малый размер выборки пациентов.

Для будущих исследований мы рекомендуем исполь-

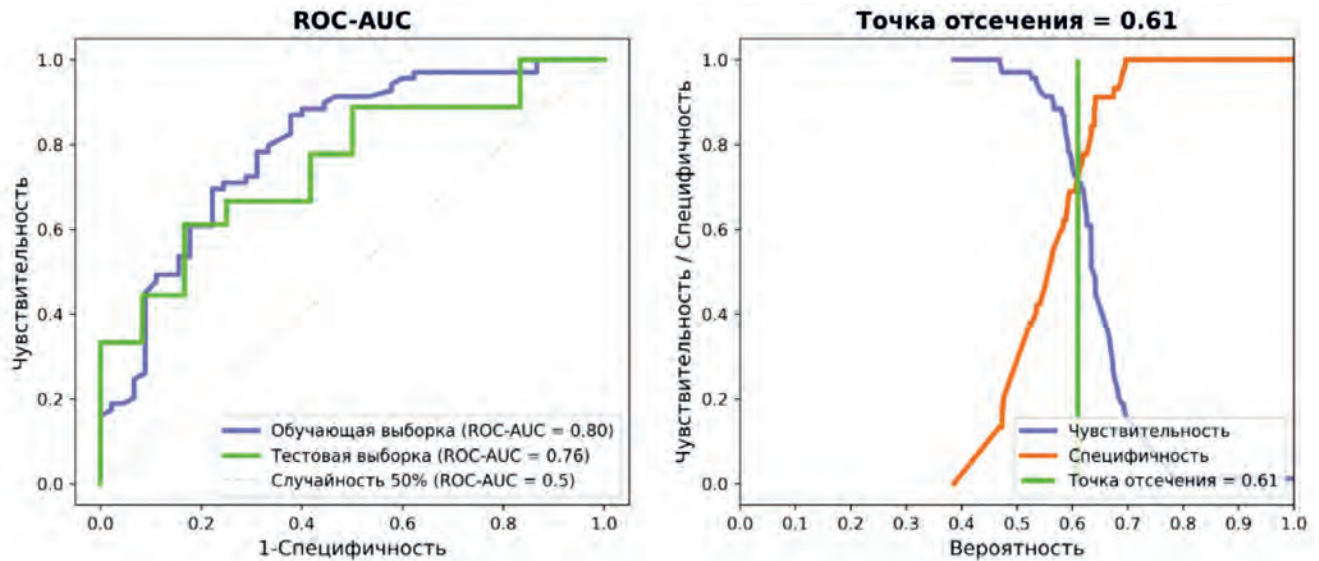


Рис. 3. Метрики качества на обучающей и тестовой выборках модели, построенной на основе алгоритма RF
Fig. 3. Quality metrics of training and test samples of the model based on RF algorithm

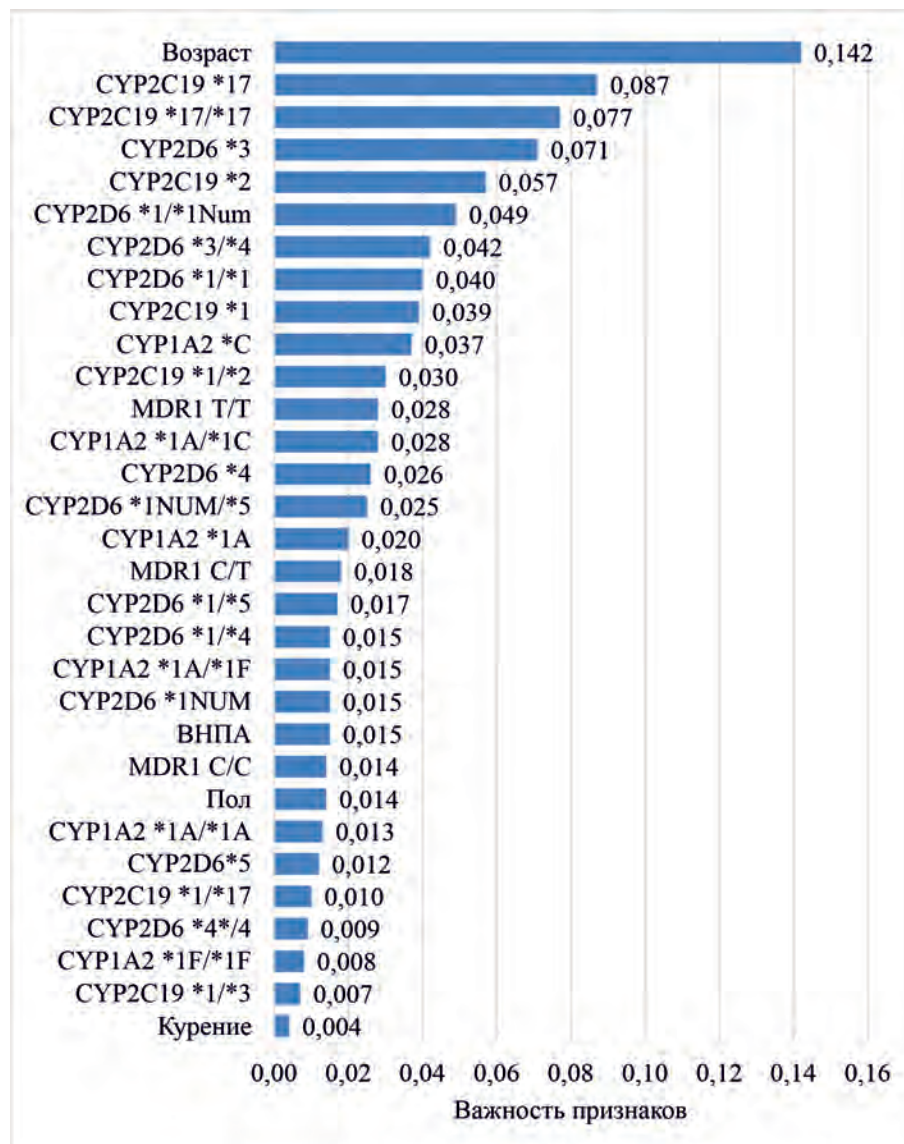


Рис. 4. Важность признаков, используемых моделью RF
Fig. 4. Importance of features used by RF model

зывать более обширные данные пациентов из популяций, проживающих не только на территории Санкт-Петербурга, но и в других регионах России, что может повысить обобщаемость данных и даст возможность использования модели в популяции пациентов других регионов.

Выводы

В исследовании проведено сравнение семи алгоритмов машинного обучения для прогнозирования развития неэффективности терапии АП и АД у пациентов с ФР. Наилучшие показатели качества модели продемонстрировал алгоритм Random Forest (RF), который показал ROC-AUC 75,5%, чувствительность 72,2% и специфичность 58,3% на тестовой выборке.

Закрытая модель RF обладает хорошей калибровкой и сбалансированными характеристиками чувствительности и специфичности, что делает ее наиболее подходящей для клинического применения в прогнозировании ПЭ у данной категории пациентов.

Ключевыми предикторами развития ПЭ явились возраст пациента, генотипы и аллели генов CYP2C19 (*17 и *17/*17), а также в меньшей степени медленные аллели CYP2D6 *3 и CYP2C19 *2. Кроме того, значимыми факторами риска выступают пол, курение, наличие неврологических заболеваний и употребление психоактивных веществ.

Использование комплексного подхода с включением фармакогенетических данных и клинических факторов позволяет повысить точность прогноза и способствует персонализации терапии у пациентов с ФР.

Заключение

Данное исследование демонстрирует значимость использования алгоритмов машинного обучения в клинической практике для прогнозирования ПЭ у пациентов с ФР к АП и АД. Разработанная модель может служить основой для будущих исследований и разработки персонализированного подхода к лечению пациентов, принимающих АП и АД, с целью интеграции ее в дальнейшем в систему поддержки принятия врачебных решений.

Литература / References

1. Kam H., Jeong H. Pharmacogenomic Biomarkers and their applications in psychiatry. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1445. <https://doi.org/10.3390/genes11121445>
2. Siskind D., Orr S., Sinha S., Yu O., Brijball B., Warren N. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2022;220(3):115–120. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
3. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
4. Li G., Zhang L., DiBernardo A., Wang G., Sheehan J.J., Lee K. et al. A retrospective analysis to estimate the healthcare resource utilization and cost associated with treatment-resistant depression in commercially insured US patients. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238843>
5. El-Hage W., Leman S., Camus V., Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front. Pharmacol.* 2013;4:146. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00146>
6. Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr. Drug Deliv.* 2004;1(1):27–42. <https://doi.org/10.2174/1567201043480036>
7. Mrazek D. Psychiatric Pharmacogenomics: e-book. OUP USA; 2010:285. ISBN: 9780195367294.
8. Carvalho Henriques B., Yang E.H., Lapetina D., Carr M.S., Yavorsky V., Hague J. et al. How can drug metabolism and transporter genetics inform psychotropic prescribing? *Front. Genet.* 2020;11:491895. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.491895>
9. Beunk L., Nijenhuis M., Soree B., de Boer-Veger N.J., Buunk A.M., Guchelaar H.J. et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024;32(3):278–285. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01572-4>
10. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guideline for tricyclic antidepressants and CYP2D6 and CYP2C19. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19> (19.02.2025).
11. Жиганова Т.А., Шкадова С.С., Сергеева Т.А., Радькова Е.А., Петрова Е.В. Генотипирование цитохромов CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и p-гликопротеина MDR1 (C3435T) у пациентов с резистентностью к антипсихотическим средствам и антидепрессантам – шаг к внедрению персонализированного подхода в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(11):13–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-11-13-19>
12. Воронцов К.В. Курс по машинному обучению. <http://www.machinelearning.ru> (10.02.2025).
13. Miwakeichi F., Galka A. Comparison of bootstrap methods for estimating causality in linear dynamic systems: a review. *Entropy (Basel)*. 2023;25(7):1070. <https://doi.org/10.3390/e25071070>
14. Lin E., Kuo P.H., Liu Y.L., Yu Y.W., Yang A.C., Tsai S.J. A deep learning approach for predicting antidepressant response in major depression using clinical and genetic biomarkers. *Front. Psychiatry*. 2018;9:290. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00290>
15. Lin E., Kuo P.H., Lin W.Y., Liu Y.L., Yang A.C., Tsai S.J. Prediction of probable major depressive disorder in the Taiwan biobank: An integrated machine learning and genome-wide analysis approach. *J. Pers. Med.* 2021;11(7):597. <https://doi.org/10.3390/jpm11070597>
16. Kautzky A., Baldinger P., Souery D., Montgomery S., Mendlewicz J., Zohar J. et al. The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015;25(4):441–453. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.001>
17. Athreya A.P., Neavin D., Carrillo-Roa T., Skime M., Biernacka J., Frye M.A. et al. Pharmacogenomics-driven prediction of antidepressant treatment outcomes: A machine-learning approach with multi-trial replication. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;106(4):855–865. <https://doi.org/10.1002/cpt.1482>
18. Smart S.E., Agbedjro D., Pardiñas A.F., Ajnakina O., Alameda L., Andreassen O.A. et al. Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: Development and internal validation of a prognostic prediction model by the STRATA-G consortium. *Schizophr. Res.* 2022;250:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.009>
19. Guo L.K., Su Y., Zhang Y.Y., Yu H., Lu Z., Li W.Q. et al. Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Mil. Med. Res.* 2023;10(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00459-7>
20. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А. и др. Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(4-1):75–77. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-75-77>
21. Ivashchenko D.V., Buromskaia N.I., Shimanov P.V., Deitch D.V., Ryzhykova K.A., Grishina E.A. et al. Pharmacogenetics biomarkers of antipsychotics' safety in adolescents with acute psychotic episode. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2019;(4-1):75–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-75-77>

Информация о вкладе авторов

Жиганова Т.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; Кузнецов А.И. — разработка ПО, анализ полученных данных, написание текста, консультативная поддержка; Щепкина Е.В. — анализ полученных данных, редактирование текста. 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

Жиганова Татьяна Анатольевна, канд. мед. наук, врач-клинический фармаколог, Сеть медицинских центров «Династия», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: askclinpharm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7346-2538>.

Кузнецов Антон Игоревич, программист, МАИ НИУ, Москва, Россия, e-mail: drednout5786@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2182-5792>.

Щепкина Елена Викторовна, канд. социол. наук, главный специалист, РАНХиГС, Москва, Россия; аналитик, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: elenaschepkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>.

Поступила 09.04.2025;
рецензия получена 08.08.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Information on author contributions

Zhiganova T.A. — study concept and design, data collection and interpretation, draft manuscript writing, editing and final approval; Kuznetsov A.I. — software development, data analysis, manuscript writing, consulting support; Schepkina E.V. — data analysis, manuscript editing. All authors consented to submit the manuscript, take the responsibility for all aspect of research, data accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Tatiana A. Zhiganova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Network of Medical Centers "Dynasty", Saint Petersburg, Russia, e-mail: askclinpharm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7346-2538>.

Anton I. Kuznetsov, Software Developer, Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia, e-mail: drednout5786@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2182-5792>.

Elena V. Schepkina, Cand. Sci. (Soc.), Chief Specialist, RANEPa, Moscow, Russia; Data Analyst, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, Moscow, Russia, e-mail: elenaschepkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>.

Received 09.04.2025;
review received 08.08.2025;
accepted for publication 01.10.2025.

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин
С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков
Е.С. Ситкова, О.Р. Эшматов

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
КОМБИНИРОВАННОГО
ПОВЕРХНОСТНОГО И
ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО
КАРТИРОВАНИЯ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В.В. Рябов, Е.В. Вышлов
М.А. Керчева, О.О. Пантелеев
С.В. Диль, А.А. Румянцева
Н.А. Белич, И.И. Елгин

ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ
ПРИМЕНЕНИЯ
ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ
БАЛЛОННОЙ
КОНТРАКТНОЙ
У ПАЦИЕНТОВ
ИНФАРКТ МИОКАРДА-
АССОЦИИРОВАННЫМ
ШОКОМ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Т.П. Калашникова, Н.О. Каменщиков
Ю.К. Подкосяков, И.В. Кравченко
М.А. Тё, Е.А. Чурилина
М.С. Козулин, А.М. Бойко
Б.Н. Козлов, А.А. Бощенко

ВЫСОКОДОЗНАЯ
ИНГАЛЯЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ
АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ
ПНЕВМОНИЙ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, Т.А. Атабеков
М.С. Хлынин, С.Н. Криволапов
А.В. Сморгон, С.В. Попов

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОЙ
НОЖКИ ПУЧКА ГИСА
У ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЕЛОЙ
СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

300 лет Российской Академии наук



